

I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2019



**I NUMERI
DEL CANCRO
IN ITALIA
2019**

 **Intermedia** EDITORE

Via Malta 12/B – 25124 Brescia
Tel. 030.226105

intermedia@intermedianews.it – www.medinews.it

Presentazione della Banca-Dati AIRTum

Come negli anni precedenti, anche ne “I Numeri del Cancro 2019” la stima dei tumori attesi deriva da proiezioni fondate sui dati storici della banca-dati AIRTum. Tali proiezioni, benché metodologicamente accurate, sono gravate dai limiti connaturati a tutte le stime di previsione.

Nella elaborazione delle proiezioni, il maggiore limite è il variabile aggiornamento cronologico dei Registri che alimentano la Banca Dati AIRTum. Tale variabilità consegue alle differenti norme che regolavano l’accesso dei “Registri locali” alle fonti di acquisizione di dati sensibili. La recente legge sul Registro Tumori Nazionale supera le trascorse differenze normative e istituisce una regola valida in tutto il territorio nazionale. Questo nuovo contesto consentirà più efficienti flussi di aggiornamento, contrazione dei tempi delle proiezioni statistiche e, infine, previsioni sempre più attendibili. È prevedibile che tali migliorie producano marginali incoerenze tra le stime degli anni trascorsi e quelle attuali e/o future. “I Numeri del Cancro 2019” vanno, pertanto, interpretati come la più accurata stima epidemiologica consentita dai dati disponibili, registrati, validati ed elaborati secondo procedure analitiche condivise a livello internazionale.

Il Consiglio Direttivo AIRTum e AIRTum Working Group

Prefazione

La nona edizione del volume “I numeri del cancro in Italia” pubblicato nel 2019 nasce dalla collaborazione già consolidata tra AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) ed AIRTUM (Associazione Italiana dei Registri Tumori) cui si sono aggiunti nel tempo Fondazione AIOM (che apporta il contributo sostanziale dei pazienti Oncologici e delle loro associazioni) e successivamente PASSI con PASSI d’Argento (sistema di sorveglianza dell’Istituto Superiore di Sanità sullo stato di salute della popolazione) e SIAPEC-IAP (Società Italiana di Anatomia Patologica e Citodiagnostica).

L’integrazione di questi attori, tutti sensibili per specifiche competenze alle problematiche Oncologiche del nostro Paese, ha determinato la creazione di uno strumento epidemiologico di fondamentale importanza per il Sistema Sanitario Nazionale, per il Ministero della Salute, per le Direzioni a questo afferenti, in particolare quelle della Prevenzione, della Programmazione, della Ricerca Scientifica e degli IRCCS, per l’Agenzia Nazionale del Farmaco (AIFA) e per i pazienti oncologici. Sono infatti i pazienti i finali beneficiari del miglioramento sostanziale che le informazioni contenute in questo volume potranno generare, qualora adeguatamente utilizzate, in ambito di prevenzione, diagnosi e terapia dei tumori.

Le dettagliate informazioni riportate nel testo, gli indici epidemiologici relativi all’incidenza, alla prevalenza, alla percentuale di guarigione ai confronti geografici Nazionali, al monitoraggio delle campagne di screening, consentono di verificare l’adeguatezza e l’efficacia delle prestazioni erogate dal nostro SSN in ambito oncologico, dalla prevenzione alla diagnosi precoce, alla cura.

Nel 2019 i dati riportati relativi all’incidenza di tumori in Italia parlano di 371.000 nuovi casi diagnosticati. La mortalità per tumore relativa all’anno 2016 è stata di 179.000 decessi. I dati relativi ai trend temporali di questi indici, standardizzati per età (calcolati al netto dell’invecchiamento della popolazione) indicano una diminuita incidenza di tumori: calano i tumori dello stomaco, del fegato, del colon-retto (grazie alle campagne di screening e prevenzione messe in atto dal SSN, che pertanto devono essere mantenute ed implementate). I dati di incidenza dei tumori negli uomini mostrano un trend in diminuzione per le neoplasie del polmone e della prostata. In entrambi i generi aumentano invece i tumori del pancreas, il melanoma e i tumori della tiroide: per queste ultime due neoplasie l’aumento di incidenza può essere conseguenza di un reale aumento dei fattori di rischio ma anche di un miglioramento sostanziale delle metodiche diagnostiche.

L’analisi conoscitiva dei dati epidemiologici riguardanti le neoplasie in Italia, permette di pianificare su criteri oggettivi gli interventi di programmazione sanitaria da

effettuare in ciascuna Regione, con ottimizzazione delle risorse disponibili sia umane che logistiche.

Permette inoltre di prevedere l'impegno finanziario che graverà sul SSN e garantire quella sostenibilità economica fondamentale per poter mantenere un sistema universalistico in anni in cui i costi diagnostico-terapeutici (radioterapia, chirurgia robotica, farmaci a target molecolari e immunoterapici) della malattia cancro stanno aumentando a dismisura.

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

Non dimenticando l'importanza di puntare alla Prevenzione primaria e secondaria: perché il cancro è una malattia prevenibile.

Concludendo, va il plauso del Ministero della Salute agli autori di questo interessante ed utile volume.

Roma, 12 settembre 2019

Stefania Gori

Presidente AIOM

Introduzione

Nel 2019 viene pubblicata la nona edizione del volume “I numeri del cancro in Italia”, nato dalla collaborazione iniziale tra AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) ed AIRTUM (Associazione Italiana dei Registri Tumori) per fotografare i dati epidemiologici della patologia neoplastica in Italia e il loro andamento negli anni, poi arricchitosi del contributo di Fondazione AIOM (a testimonianza dell’importanza del coinvolgimento anche dei pazienti oncologici e delle associazioni pazienti). Negli anni successivi hanno iniziato la collaborazione PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia), PASSI d’Argento e SIAPEC-IAP.

Nel volume vengono riportati i dati di incidenza di tumori (oltre 371.000 nuovi casi di tumori maligni nel 2019), di mortalità (oltre 179.000 decessi nel 2016), di sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi e i dati di prevalenza. Il tumore della mammella è la neoplasia più frequentemente diagnosticata nella popolazione italiana, seguito dal tumore del colon-retto, del polmone e della prostata. Il tumore del polmone rappresenta ancora la causa più frequente di morte per neoplasia in Italia, seguito dal tumore del colon-retto, della mammella, del pancreas e del fegato.

Per valutare gli andamenti di incidenza e mortalità negli anni e comprendere quanto abbiano influito gli interventi sanitari (in termini di prevenzione, diagnosi e trattamento), si fa riferimento a dati standardizzati, calcolati al netto dell’invecchiamento della popolazione. I dati relativi ai trend temporali indicano che l’incidenza dei tumori è in riduzione in entrambi i generi: calano i tumori dello stomaco e del fegato. Negli uomini continua a diminuire l’incidenza di tumore del polmone, della prostata, del colon-retto (grazie agli effetti dello screening oncologico che permette di interrompere la sequenza adenoma-carcinoma del colon). E anche nelle donne si assiste ad un calo dei tumori del colon-retto.

In entrambi i generi continua il trend in crescita dei tumori del pancreas, del melanoma e dei tumori della tiroide (per l’affinamento delle tecniche diagnostiche). Nelle donne si assiste ad un aumento di incidenza del tumore della mammella, soprattutto nelle fasce d’età fuori screening e nelle aree del centro-nord per l’estensione dei programmi di screening.

I trend temporali indicano che nel periodo 2003-2014 anche la mortalità continua a diminuire in maniera significativa in entrambi i sessi come risultato di più fattori, quali la prevenzione primaria ed in particolare la lotta al tabagismo, la diffusione degli screening su base nazionale, i miglioramenti diagnostici, i progressi terapeutici (chirurgici, farmacologici, radioterapici) e l’applicazione sempre più su larga scala di una gestione multidisciplinare dei pazienti oncologici.

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

Per quanto riguarda la prevalenza sono circa 3.460.000 le persone vive nel 2019 in Italia con una pregressa diagnosi di tumore: il 30% dei prevalenti uomini ha avuto una pregressa diagnosi di carcinoma della prostata e il 44% dei prevalenti donne un carcinoma della mammella. Questi numeri sono in continua crescita e richiedono un'attenta valutazione per l'impatto sanitario e sociale in termini di programmazione del follow-up e della riabilitazione.

Tra le novità di quest'anno l'inserimento di nuovi capitoli che riguardano gli screening implementati in Italia e il profilo di salute e i fattori di rischio delle persone ultra-69enni con pregressa diagnosi di tumore.

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

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

Stefania Gori	Massimo Rugge	Fabrizio Nicolis	Maria Masocco	Mauro Truini
Presidente AIOM	Presidente AIRTUM	Presidente Fondazione AIOM	Responsabile PASSI e PASSI d'Argento Istituto Superiore di Sanità	Presidente SIAPEC -IAP

Indice

Presentazione Banca-Dati AIRTUM	III
Prefazione	V
Introduzione	VII
Gruppo di Lavoro AIOM – AIRTUM – Fondazione AIOM	
PASSI – PASSI D’Argento - SIAPEC-IAP	XI
1. Dati generali	1
Cos’è il cancro?	1
Quali sono i fattori di rischio dei tumori?	2
Qual è il rischio di ammalarsi di tumore?	5
Quanti nuovi tumori saranno diagnosticati in Italia nel 2019?	5
I tumori come causa di morte	10
Invecchiamento e tumori	11
Scenari futuri	14
2. Dati nazionali	17
Incidenza	17
Mortalità	20
Sopravvivenza	20
Prevalenza	36
Trend temporali	42
3. Dati regionali	59
Incidenza	59
Mortalità	64
Sopravvivenza	66
Trend regionali	68
4. Tumori della tiroide: il lato oscuro dello screening	89
Incidenza e mortalità	89
Sopravvivenza	94
Conclusioni	95
5. Screening del tumore del polmone: quali evidenze scientifiche?	97
I primi dati scientifici sullo screening per tumore polmonare	98
Lo studio NLST: National Lung Screening Trial	98
Lo studio NELSON	99
Lo studio MILD	101
Alcune considerazioni	102
6. Lo stato degli screening oncologici in Italia – anno 2017	105
7. Neoplasie per singole sedi	109
Colecisti e vie biliari	109
Colon e retto	114
Esofago	122
Fegato	129
Mammella	133
Melanoma	142

Mesotelioma	153
Ovaio	160
Pancreas esocrino	169
Polmone	173
Prostata	182
Rene	190
Sarcomi dei tessuti molli	207
Sistema nervoso centrale	216
Stomaco	223
Testa e Collo	232
Testicolo	238
Tiroide	244
Tumori HPV correlati: Ano	252
Tumori HPV correlati: Cervice uterina	261
Tumori HPV correlati: Orofaringe	266
Tumori HPV correlati: Pene	268
Tumori HPV correlati: Vagina	273
Tumori HPV correlati: Vulva	279
Urotelio (Vescica, Alta via escrettrice)	288
Utero-Corpo	294
8. Sottotipo molecolare del tumore della mammella e metastatizzazione, studio della rete nazionale AIRTUM con SIAPEC-IAP	305
9. Ambiente e tumori	311
Le cause ambientali dei tumori	311
L'incidenza neoplastica nei siti contaminati, contributo dello studio SENTIERI	317
10. Gli ultra65enni in Italia con diagnosi di tumore: i dati della Sorveglianza PASSI d'Argento 2016-2017	325
Caratteristiche socio-economiche	325
Salute e qualità di vita	329
I fattori di rischio modificabili	334
Bisogni socio-assistenziali	336
11. Fattori di rischio nella popolazione italiana: FUMO	341
Il carico di malattia del consumo di tabacco	341
L'abitudine al fumo fra gli adulti: i dati PASSI (18-69enni)	342
L'abitudine al fumo fra gli anziani: i dati PASSI D'Argento (ultra65enni)	343
Note metodologiche	345
12. Fonti e metodologia AIRTUM	347
I registri Tumori in Italia	347
Note relative ai metodi impiegati	348
La rete dei registri tumori AIRTUM	351
13. Fonti e metodologia PASSI e PASSI D'Argento	359
Il rationale e la cornice istituzionale	359
La sorveglianza PASSI	360
La sorveglianza PASSI D'ARGENTO	361
14. Key-points	365

Gruppo di lavoro AIOM, AIRTUM, Fondazione AIOM, PASSI, PASSI D'Argento, SIAPEC-IAP

AIOM

Stefania Gori

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

Giuseppe Altavilla

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

Carlo Aschele

SC Oncologia – Ospedale Sant'Andrea – La
Spezia

Paolo A. Ascierto

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

Giordano Beretta

UOC Oncologia Medica – Humanitas Gavazzeni
di Bergamo

Giovanni Bernardo

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

Sergio Bracarda

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

Carlo Carnaghi

Oncologia Medica, Azienda Sanitaria dell'Alto
Adige

Vanna Chiarion Sileni

SSD Oncologia del Melanoma – Istituto
Oncologico Veneto IOV, IRCCS di Padova

Alessandro Comandone

Direttore SC di Oncologia Medica - Ospedale
San Giovanni Bosco – ASL Città di Torino

Ferdinando De Vita

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

Massimo Di Maio

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

Maria Teresa Ionta

Gruppo di Lavoro AIOM – AIRTUM – Fondazione
AIOM – PASSI – SIAPEC-IAP

Laura Locati

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

Giuseppe Lombardi

Dipartimento di Oncologia, Oncologia I, Istituto
Oncologico Veneto IOV, IRCCS di Padova

Domenica Lorusso

Oncologia – Fondazione Policlinico
Universitario Agostino Gemelli IRCCS di Roma

Marco Merlano

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

Silvia Novello

SSD Oncologia Polmonare, Ospedale San Luigi di Orbassano (TO) – Dipartimento di Oncologia, Università di Torino

Sandro Pignata

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

Carmine Pinto

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

Francesco Raspagliesi

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

Giovanni Rosti

Oncologia Medica – Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

Antonio Russo

Dipartimento di Oncologia – UOC Oncologia Medica – AOU “Paolo Giaccone” di Palermo

Giuseppe Tonini

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

Valter Torri

IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri” Milano

AIRTUM**Giulio Barigelletti**

Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale Tumori Milano

Paolo Contiero

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

Luigino Dal Maso

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

Sabrina Fabiano

Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale Tumori Milano

Stefano Ferretti

Università di Ferrara – Registro Tumori della Provincia di Ferrara

Silvia Francisci

Centro nazionale di prevenzione delle malattie e promozione della salute - Istituto Superiore di Sanità, Roma

Stefano Guzzinati

Registro Tumori del Veneto

Lucia Mangone

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

Massimo Ruggie

Università degli Studi di Padova – Registro Tumori del Veneto

Diego Serraino

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

Giovanna Tagliabue

Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale Tumori Milano.

Andrea Tittarelli

Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale Tumori Milano

FONDAZIONE AIOM**Fabrizio Nicolis**

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

Alessandro Comandone

Direttore SC di Oncologia Medica – Ospedale San Giovanni Bosco – ASL Città di Torino

Gabriella Farina

Direttore del Dipartimento di Oncologia – ASST Fatebenefratelli Sacco Milano

Paola Mosconi

IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri” Milano

Claudia Santangelo

Vivere senza stomaco... si può!

PASSI – PASSI D'ARGENTO**Maria Masocco**

Istituto Superiore di Sanità, Roma

Nicoletta Bertozzi

Servizio Prevenzione collettiva e Sanità Pubblica, Regione Emilia-Romagna

Stefano Campostrini

Università Cà Foscari di Venezia

Giuliano Carrozzi

AUSL Modena

Benedetta Contoli

Istituto Superiore di Sanità, Roma

Marco Cristofori

AUSL Umbria 2

Angelo D'Argenzio

ASL Caserta

Amalia Maria Carmela De Luca

Asp Cosenza

Pirous Fateh-Moghadam

Dipartimento Salute e Solidarietà Sociale, P.A. Trento

Valentina Minardi

Istituto Superiore di Sanità, Roma

Mauro Ramigni

Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana

Massimo Oddone Trinito

ASL Roma 2

Stefania Vasselli

Ministero della Salute, Roma

SIAPEC-IAP**Guido Mazzoleni**

Anatomia e Istologia Patologica – Azienda Sanitaria dell'Alto Adige

Anna Sapino

Dipartimento di Scienze Mediche – Università degli Studi di Torino
Istituto di Candiolo – FPO-IRCCS di Candiolo (TO)

Mauro Truini

Presidente SIAPEC – Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica, Milano

1 Dati generali

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

Cos'è il cancro?

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

L'evento *cancro* richiede più di una mutazione a carico di diverse classi di geni. La perdita del controllo della proliferazione ha luogo solo in seguito a mutazioni nei geni che controllano la divisione cellulare, la morte cellulare e i processi di riparazione del DNA. Il nostro organismo è in grado, attraverso processi di riparazione e attivazione del sistema immunitario, di contrastare i processi di trasformazione ma, quando questa capacità viene meno, la cellula si trasforma, attraverso varie tappe, in *cellula tumorale*. Sono necessarie quindi sia l'attivazione dei geni che promuovono la crescita (*oncogeni*) sia l'inattivazione dei geni che inibiscono la crescita (*oncosoppressori*).^{Figura 1} La *cancerogenesi* è un processo lungo e complesso: raramente una singola alterazione genetica è sufficiente per lo sviluppo del tumore. In genere un agente cancerogeno agisce sul DNA cellulare e provoca un processo di *Iniziazione* (rapido e irreversibile), seguito da una fase di *Promozione* della crescita neoplastica (lenta e irreversibile). Altri fattori devono intervenire per favorire la *Progressione* della malattia: nella maggior parte dei casi questi processi richiedono diversi anni. Altri meccanismi sono essenziali per la crescita tumorale, uno è rappresentato dal cosiddetto *microambiente* (cioè tutto ciò che *ruota* attorno al tumore): cellule favorenti, fattori di crescita, ma anche cellule che *mangiano* o *uccidono* la cellula tumorale.

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

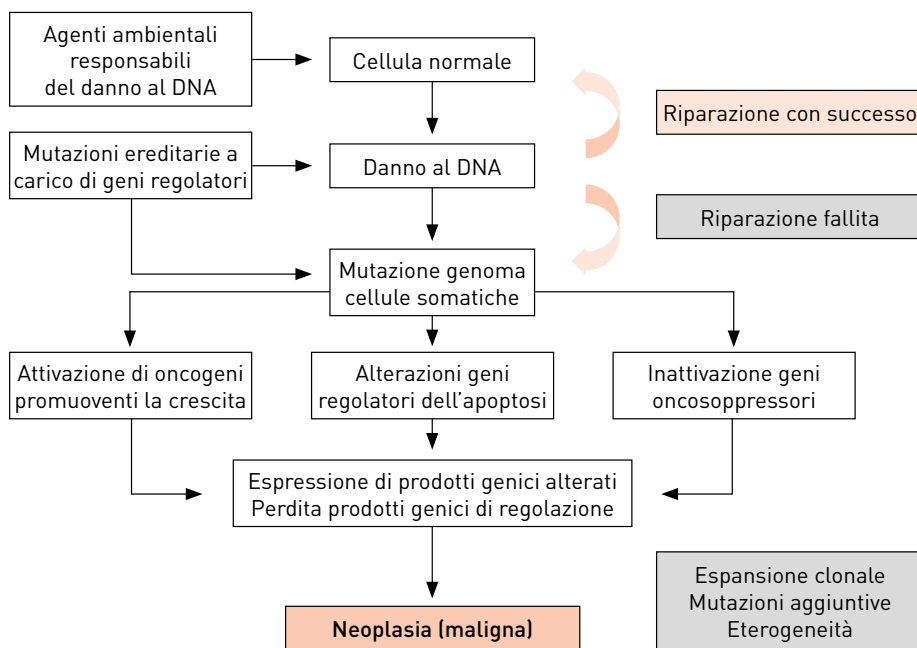


FIGURA 1. Le vie della cancerogenesi

Quali sono i fattori di rischio dei tumori?

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

I fattori occupazionali sono responsabili del 5% delle neoplasie.

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

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

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

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

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

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

*American Association for Cancer Research, 2013.

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

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

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

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

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

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

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

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

Qual è il rischio di ammalarsi di tumore?

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

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

Rispetto alla sede, tanto più il tumore è frequente, tanto minori saranno le persone da seguire per riscontrarne una con diagnosi di tumore. Poiché prostata e mammella rappresentano le sedi più frequenti di tumore rispettivamente nei maschi e nelle femmine, la probabilità di ammalarsi sarà pari a 1 su 9 ^{Tabella 4}. Per il tumore del polmone, molto più frequente nel sesso maschile, la probabilità sarà pari a un uomo su 11 e una donna su 39, per il colon-retto la probabilità sarà pari a un uomo su 13 e una donna su 21. Nel caso di tumori meno frequenti, sarà necessario seguire una popolazione molto numerosa per osservare almeno un caso: ad esempio, nel sarcoma di Kaposi, la probabilità di avere un tumore sarà pari a uno su 553 negli uomini e su 1.835 nelle donne.

Quanti nuovi tumori saranno diagnosticati in Italia nel 2019?

Si stima che nel 2019 in Italia verranno diagnosticati circa 371.000 nuovi casi di tumore maligno di cui 196.000 negli uomini e 175.000 nelle donne. ^{Tabella 5} Complessivamente in Italia ogni giorno circa 1.000 persone ricevono una nuova diagnosi di tumore maligno infiltrante. La Tabella 5 riporta le stime nazionali prodotte partendo dai dati osservati nei Registri Tumori Italiani sulla base dei livelli di incidenza regionali e i trend area geografica specifici.

Escludendo i tumori della cute (non melanomi), negli uomini prevale il tumore della prostata che rappresenta il 19% di tutti i tumori diagnosticati; seguono il tumore del polmone (15%), il tumore del colon-retto (14%), della vescica (12%) e dello stomaco (4%). Tra le donne il tumore della mammella rappresenta il 30% delle neoplasie femmi-

Sede	Maschi	Femmine
Vie aerodigestive superiori*	46	197
Esofago	208	859
Stomaco	38	75
Colon-retto	13	21
Colon	19	28
Retto	41	73
Fegato	37	102
Colecisti e vie biliari	146	163
Pancreas	54	71
Polmone	11	39
Osso	814	1184
Cute (melanomi)	66	85
Mesotelioma	195	705
S. di Kaposi	553	1835
Tessuti molli	301	504
Mammella	629	9
Utero cervice	-	172
Utero corpo	-	51
Ovaio	-	82
Prostata	9	-
Testicolo	190	-
Rene, vie urinarie**	43	101
Parenchima	51	118
Pelvi e vie urinarie	254	736
Vescica***	15	81
Sistema nervoso centrale	110	153
Tiroide	134	51
Linfoma di Hodgkin	307	375
Linfoma non-Hodgkin	51	74
Mieloma	104	146
Leucemie	70	117
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	2	3

TABELLA 4. Numero di soggetti che è necessario seguire nel corso della vita (da 0 a 84 anni) per trovarne uno che sviluppi un tumore, per sesso e tipo tumorale. Pool AIRTUM 2010-2015 (i dati presentati non sono frutto di stime ma casi reali forniti dai registri per le annate indicate)

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

Comprende rene, pelvi e uretere. * Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

Sede	Maschi	Femmine
Vie aerodigestive superiori*	7.000	2.300
Esofago	1.500	500
Stomaco	8.400	5.900
Colon_Retto**	27.000	22.000
Fegato	8.000	4.600
Colecisti vie biliari	2.400	3.000
Pancreas	6.800	6.700
Polmone	29.500	13.000
Osso	550	500
Melanomi	6.700	5.600
Mesotelioma	1.300	500
Kaposi	700	400
Tessuti_molli	1.400	1.000
Mammella	500	53.000
Ovaio	-	5.300
Utero_cervice	-	2.700
Utero_corpo	-	8.700
Prostata	37.000	-
Testicolo	2.200	-
Rene, vie urinarie***	8.100	4.500
Vescica	24.000	5.700
SNC	3.100	3.200
Tiroide	3.200	9.000
LH	1.300	1.000
LNH	7.200	5.200
Mieloma	3.000	2.700
Leucemie	5.000	3.600
Totale	196.000	175.000

TABELLA 5. Numero di nuovi casi tumorali, totale e per alcune delle principali sedi, stimati per il 2019 (popolazione italiana residente da previsioni ISTAT – www.demo.istat.it)

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

**Comprende colon e retto

***Comprende parenchima e pelvi e vie urinarie

nili, seguito dai tumori del colon-retto (12%), del polmone (12%), della tiroide (5%) e del corpo dell'utero (5%).^{Tabella 6} L'incidenza è influenzata, oltre che dal genere, anche dall'età:^{Tabella 7} nei maschi giovani, il tumore più frequente è rappresentato dal cancro del testicolo, raro negli anziani; a seguire melanomi, tumore della tiroide, LNH, tumore del colon-retto. Nella classe 50-69 anni e negli ultrasettantenni il tumore più frequente è quello della prostata, seguono polmone, colon-retto e vescica. Nella classe 50-69 al 5° posto compaiono i tumori delle vie aerodigestive superiori mentre il tumore dello stomaco è appannaggio delle persone molto anziane. Nelle femmine, invece, il cancro della mammella rappresenta la neoplasia più frequente in tutte le classi di età, sebbene

Rango	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1°	Prostata (19%)	Mammella (30%)	Mammella (14%)
2°	Polmone (15%)	Colon-retto (12%)	Colon-retto (13%)
3°	Colon-retto (14%)	Polmone (12%)	Polmone (11%)
4°	Vescica* (12%)	Tiroide (5%)	Prostata (10%)
5°	Stomaco (4%)	Utero corpo (5%)	Vescica* (8%)

TABELLA 6. Primi cinque tumori più frequentemente diagnosticati e proporzione sul totale dei tumori (esclusi i carcinomi della cute) per sesso. Stime per l'Italia 2019

* Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

Rango	Maschi			Femmine		
	Età			Età		
	0-49	50-69	70+	0-49	50-69	70+
Totale casi incidenti	100% n=13.297	100% n=80.905	100% n=111.565	100% n=22.430	100% n=64.236	100% n=79.815
1°	Testicolo 12%	Prostata 22%	Prostata 19%	Mammella 40%	Mammella 35%	Mammella 22%
2°	Cute (melanomi) 9%	Polmone 14%	Polmone 17%	Tiroide 16%	Colon-retto 11%	Colon-retto 16%
3°	Tiroide 8%	Colon-retto 12%	Colon-retto 14%	Cute (melanomi) 7%	Utero corpo 7%	Polmone 7%
4°	LNH 8%	Vescica* 11%	Vescica* 12%	Colon-retto 4%	Polmone 7%	Pancreas 6%
5°	Colon-retto 7%	Vie aerodigestive superiori 5%	Stomaco 5%	Utero cervice 4%	Tiroide 5%	Stomaco 5%

TABELLA 7. Primi cinque tumori in termini di frequenza e proporzione sul totale dei tumori incidenti (esclusi i carcinomi della cute) per sesso e fascia di età. Pool AIRTUM 2010-2015 (i dati presentati non sono frutto di stime ma casi reali forniti dai registri per le annate indicate)

* Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

con percentuali diverse (40% nelle giovani vs 22% nelle anziane). Nelle donne giovani a seguire compaiono tumori della tiroide, melanomi, colon-retto e cervice uterina. Nella classe intermedia seguono i tumori di colon-retto, polmone e corpo dell'utero, tiroide, mentre nelle anziane seguono i tumori di colon-retto, polmone, pancreas e stomaco.

Decessi oncologici per causa e sesso, anno 2016	Maschi	Femmine	Totale
TUMORI	100.003	79.499	179.502
Tumori maligni	95.099	75.187	170.286
di cui tumori maligni delle labbra, cavità orale e faringe	2.228	988	3.216
di cui tumori maligni dell'esofago	1.417	515	1.932
di cui tumori maligni dello stomaco	5.458	3.823	9.281
di cui tumori maligni del colon, del retto e dell'ano	10.652	8.923	19.575
di cui tumori maligni del fegato e dei dotti biliari intraepatici	6.428	3.274	9.702
di cui tumori maligni del pancreas	5.834	6.215	12.049
di cui tumori maligni della laringe	1.424	184	1.608
di cui tumori maligni della trachea, dei bronchi e dei polmoni	24.059	9.779	33.838
di cui melanomi maligni della cute	1.263	765	2.028
di cui tumori maligni del seno	144	12.616	12.760
di cui tumori maligni della cervice uterina	-	509	509
di cui tumori maligni di altre parti dell'utero	-	2.621	2.621
di cui tumori maligni dell'ovaio	-	3.260	3.260
di cui tumori maligni della prostata	7.540	-	7.540
di cui tumori maligni del rene	2.422	1.295	3.717
di cui tumori maligni della vescica	4.883	1.347	6.230
di cui tumori maligni del cervello e del sistema nervoso centrale	2.325	1.838	4.163
di cui tumori maligni della tiroide	215	321	536
di cui morbo di Hodgkin e linfomi	2.931	2.371	5.302
di cui leucemia	3.422	2.730	6.152
di cui altri tumori maligni del tessuto linfatico/ematopoietico	1.858	1.745	3.603
di cui altri tumori maligni	10.596	10.068	20.664
tumori non maligni (benigni e di comportamento incerto)	4.904	4.312	9.216

TABELLA 8. Numero di decessi per causa e per sesso osservati in Italia durante l'anno 2016. ISTAT 2016

I tumori come causa di morte

I dati dell'Istituto nazionale di statistica (ISTAT) indicano per il 2016 (ultimo anno al momento disponibile) poco più di 179.000 decessi attribuibili a tumore (maligni e benigni), tra i circa 600.000 decessi verificatisi in quell'anno. I tumori sono la seconda causa di morte (29% di tutti i decessi), dopo le malattie cardio-circolatorie (37%). Nel sesso maschile, tumori e malattie cardio-circolatorie causano approssimativamente lo stesso numero di decessi (34%) mentre nel sesso femminile il peso delle malattie cardio-circolatorie è più rilevante rispetto ai tumori (40% vs 25%). Nella Tabella 8 sono riportati i numeri di decessi registrati dall'ISTAT nel 2016 in Italia.

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

I dati riguardanti le aree coperte dai Registri Tumori indicano come prima causa di morte oncologica nella popolazione il tumore del polmone (12%), la prima causa di morte fra gli uomini è il tumore del polmone (27%), mentre fra le donne è il tumore della mammella (17%), seguiti dai tumori del colon-retto (11% tra gli uomini e 12% tra le donne) e dal tumore della prostata tra gli uomini (8%) e dal tumore del polmone tra le donne (11%).^{Tabella 9}

Il carcinoma del polmone risulta la prima causa di morte oncologica in tutte le fasce di età negli uomini,^{Tabella 10} rappresentando il 15% dei decessi tra i giovani (0-49 anni), il 31% tra gli adulti (50-69 anni) e il 27% tra gli ultrasessantenni. Il tumore della mammella è la prima causa di morte oncologica per le donne in tutte le fasce di età rappresentando il 28% dei decessi tra le giovani (0-49 anni), il 21% tra le adulte (50-69 anni) e il 14% tra le donne in età superiore a 70 anni.

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

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

TABELLA 9. Prime cinque cause di morte oncologica e proporzione sul totale dei decessi oncologici per sesso. Pool AIRTUM 2010-2015

Rango	Maschi			Femmine		
	Età			Età		
	0-49	50-69	70+	0-49	50-69	70+
Totale (n casi medio/anno)	100% (3.061)	100% (30.947)	100% (77.072)	100% (3.359)	100% (20.794)	100% (57.178)
1°	Polmone (15%)	Polmone (31%)	Polmone (27%)	Mammella (28%)	Mammella (20%)	Mammella (14%)
2°	Sistema nervoso centrale (11%)	Colon-retto (10%)	Colon-retto (10%)	Polmone (9%)	Polmone (15%)	Colon-retto (11%)
3°	Colon-retto (8%)	Fegato (8%)	Prostata (8%)	Colon-retto (7%)	Colon-retto (10%)	Polmone (11%)
4°	Leucemie (7%)	Pancreas (7%)	Fegato (7%)	Sistema nervoso centrale (7%)	Pancreas (7%)	Pancreas (8%)
5°	Stomaco (6%)	Stomaco (6%)	Stomaco (6%)	Utero totale (6%)	Ovaio (6%)	Fegato (6%)

TABELLA 10. Prime cinque cause di morte oncologica e proporzione sul totale dei decessi per tumore per sesso e fascia di età. Pool AIRTUM 2010-2015. 2015 (i dati presentati non sono frutto di stime ma casi reali forniti dai registri per le annate indicate)

Invecchiamento e tumori

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

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

Sede	Maschi	Femmine
Vie aerodigestive superiori*	95	447
Esofago	209	939
Stomaco	48	102
Colon-retto	28	50
Colon	37	64
Retto	119	229
Fegato	40	102
Colecisti e vie biliari	186	197
Pancreas	54	72
Polmone	11	45
Osso	953	1.786
Cute (melanomi)	285	520
Tessuti molli	723	1.137
Mammella	2.001	34
Utero totale	-	134
Ovaio	-	112
Prostata	41	-
Testicolo	3.774	-
Rene, vie urinarie**	104	279
Vescica***	60	351
Sistema nervoso centrale	125	181
Tiroide	1.334	1.220
Linfoma di Hodgkin	1.299	1.924
Linfoma non-Hodgkin	113	180
Mieloma	176	245
Leucemie	85	152
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	3	6

TABELLA 11. Numero di persone che è necessario seguire nel corso della vita (da 0 a 84 anni) per trovarne una che muoia a causa di un tumore, per sesso e tipo tumorale. Pool AIRTUM 2010-2015

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

Comprende rene, pelvi e uretere. * Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

Confrontando infatti i *tassi grezzi* (numero di casi di tumore sulla popolazione) e i *tassi standardizzati* (numero di casi di tumore su una popolazione standard), si osserva il fenomeno riportato nella Figura 3. Il tasso grezzo riporta la variazione realmente occorsa nell'intervallo di tempo nella popolazione (*pallini pieni*) mentre il tasso standardizzato assume artificialmente che la popolazione abbia conservato la stessa struttura per età che aveva nel 2003, ovvero che non sia invecchiata (*pallini vuoti*).

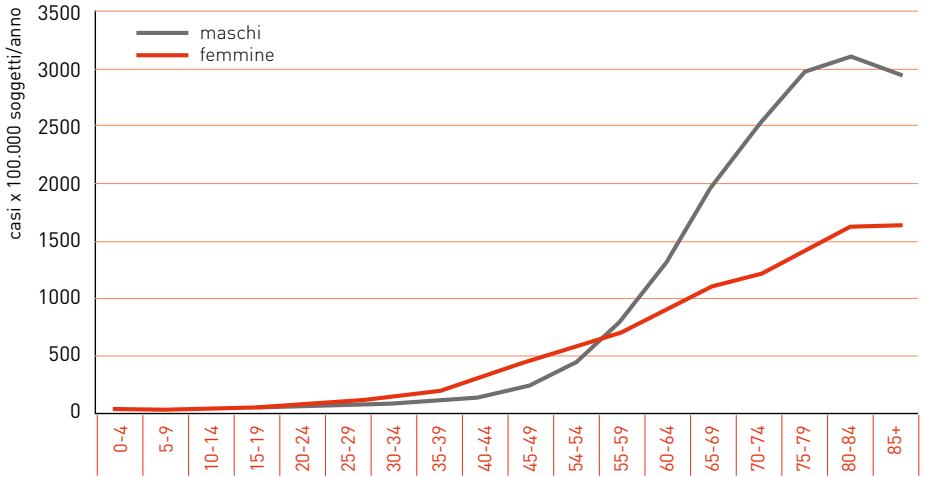


FIGURA 2. AIRTUM 2010-2015. Incidenza. Tassi età-specifici (x 100.000) per sesso. Tutti i tumori esclusi carcinomi della cute

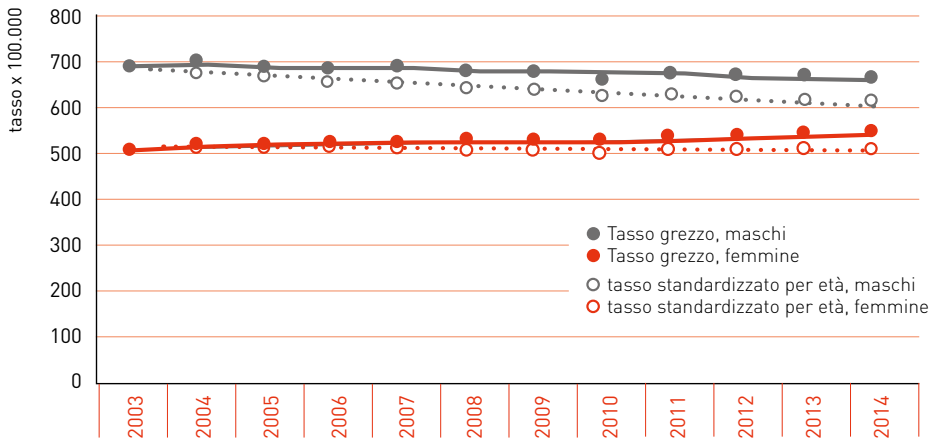


FIGURA 3. AIRTUM 2003-2014. Trend di incidenza per tutti i tumori (esclusi carcinomi della cute), tassi grezzi e standardizzati (popolazione AIRTUM 2014), maschi e femmine

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

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

Scenari futuri

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

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

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

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

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

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

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

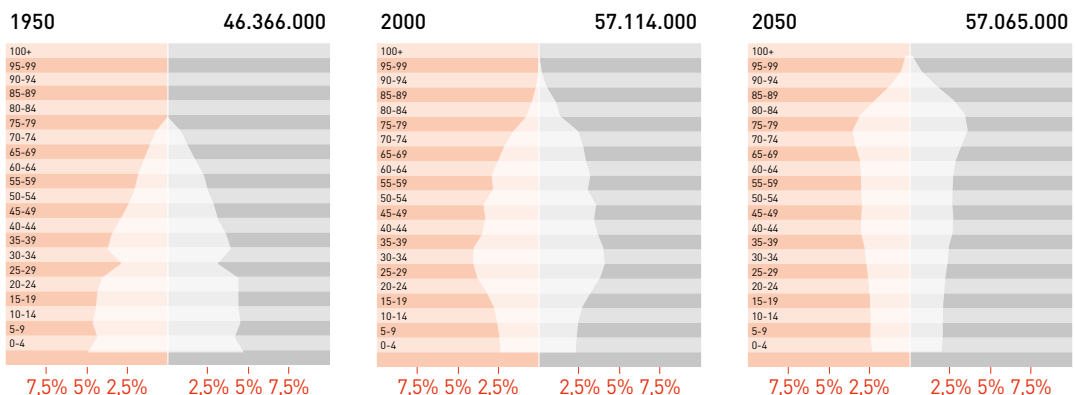


FIGURA 4. Struttura per età della popolazione italiana (<http://populationpyramid.net/it>)

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

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

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

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

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

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

* Speranza di vita alla nascita.

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

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

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

Sede	0-49 anni		50-69 anni		70-84 anni	
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
Vie aerodigestive superiori*	626	1.819	101	468	107	436
Esofago	5.001	28.572	589	2.632	369	1.348
Stomaco	1.053	1.251	149	295	55	112
Colon-retto	371	378	43	63	21	36
Colon	589	572	64	91	30	48
Retto	1.001	1.112	127	200	73	138
Fegato	910	4.001	117	455	66	150
Colecisti e vie biliari	6.667	6.667	596	642	206	237
Pancreas	1.667	2.001	177	272	88	104
Polmone	556	715	37	101	18	75
Osso	1.819	2.501	3.334	5.001	3.247	4.202
Cute (melanomi)	290	211	183	242	164	315
Mesotelioma	10.001	20.001	705	2.632	317	1.211
Sarcoma di Kaposi	4.001	20.001	2.174	10.001	966	2.381
Tessuti molli	1.429	1.819	1064	1.613	601	1.254
Mammella		40		20		25
Utero cervice		426		451		729
Utero corpo		607		100		140
Ovaio		477		197		206
Prostata	1.539		24		16	
Testicolo	205		2.174		5.953	
Rene, vie urinarie**	513	1.053	118	296	86	801
Parenchima	541	1.112	135	329	109	243
Pelvi e vie urinarie	10.001	20.001	944	2.942	406	1117
Vescica***	466	1.429	48	249	24	139
Sistema nervoso centrale	572	770	315	481	262	341
Tiroide	328	97	321	130	722	418
Linfoma di Hodgkin	513	556	1.389	2.174	1.931	2.858
Linfoma non-Hodgkin	345	488	153	217	107	162
Mieloma	2.001	2.501	343	443	175	269
Leucemie	435	589	274	439	123	226
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	27	16	6	7	3	6

TABELLA 14. Numero di soggetti che è necessario seguire nel corso della vita, da 0 a 49 anni, da 50 a 69 anni e da 70 a 84 anni, per trovarne uno che sviluppi un tumore, per sesso e tipo tumorale. Pool AIRTUM 2010-2015

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

** Comprende rene, pelvi e uretere.

*** Comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

2 Dati nazionali

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

Incidenza

I confronti geografici presentati in questo capitolo sono basati sui dati AIRTUM 2010-2015. Persiste in Italia un quadro eterogeneo per i principali indicatori epidemiologici (incidenza, sopravvivenza, mortalità e prevalenza), con un gradiente Nord-Sud per la maggior parte delle sedi tumorali.

Si osserva ancora un gradiente geografico per l'incidenza tumorale con livelli che si riducono dal Nord al Sud. Infatti, il tasso d'incidenza standardizzato (sulla popolazione europea) per tutti i tumori è tra gli uomini più basso del 4% al Centro e del 14% al Sud/Isole rispetto al Nord e per le donne del 5% e del 17% rispettivamente. Figura 5, Tabella 16

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

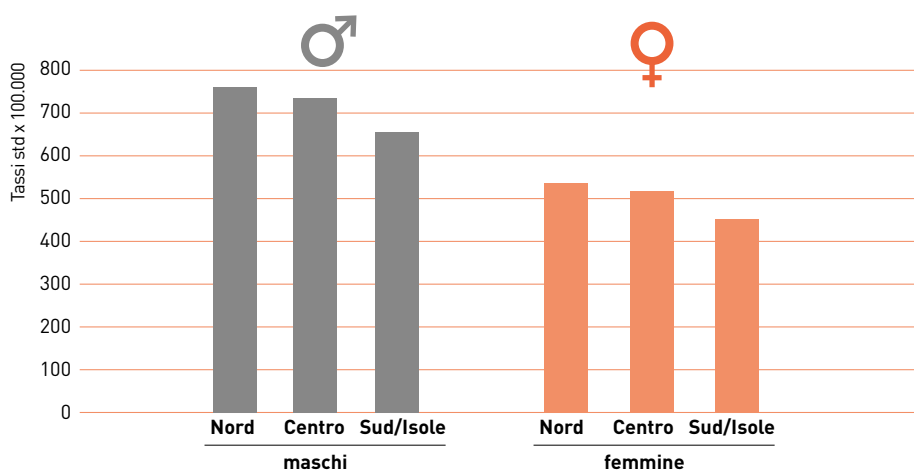


Figura 5. AIRTUM 2010-2015. Tutti i tumori, esclusi i tumori della cute non melanomi. Tassi d'incidenza standardizzati sulla nuova popolazione europea per area geografica e sesso

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

INCIDENZA	Maschi			Femmine		
	Nord	Centro	Sud e isole	Nord	Centro	Sud e isole
Vie aerodigestive superiori*	27,8	22,8	23,7	7,0	5,3	5,0
Esofago	7,2	3,8	3,5	1,8	1,2	0,8
Stomaco	33,7	36,3	23,8	16,7	19,8	12,8
Colon-retto	90,3	96,3	85,1	57,6	61,5	54,8
Colon	64,3	63,6	57,0	41,9	41,9	38,8
Retto	26,0	32,7	28,1	15,7	19,6	16,0
Fegato	31,6	21,6	30,0	10,3	7,5	12,3
Colecisti e vie biliari	7,7	6,9	8,3	6,5	6,6	7,8
Pancreas	24,1	19,2	17,2	18,0	15,8	13,6
Polmone	107,0	100,0	103,3	35,1	30,5	22,0
Osso	1,6	1,4	1,4	1,1	1,1	1,1
Cute (melanomi)	21,8	24,9	12,4	18,0	19,0	10,6
Mesotelioma	5,1	3,2	3,3	1,7	0,6	0,7
S, di Kaposi	2,0	0,9	2,5	0,5	0,2	0,9
Tessuti molli	4,3	3,9	3,6	2,7	2,4	2,1
Mammella	1,9	1,5	1,6	161,9	141,7	124,9
Utero cervice				8,0	7,9	7,0
Utero corpo				24,1	24,5	22,8
Ovaio				15,7	15,9	13,9
Prostata	145,1	137,6	106,6			
Testicolo	7,5	7,2	6,7			
Rene, vie urinarie**	31,6	30,5	19,0	13,2	12,3	8,2
Parenchima	26,9	26,3	15,3	11,4	10,9	7,0
Pelvi e vie urinarie	4,7	4,2	3,7	1,7	1,5	1,1
Vescica***	76,2	77,4	83,6	14,9	14,6	13,4
Sistema nervoso centrale	11,2	11,5	10,1	8,0	8,5	7,2
Tiroide	9,4	11,7	9,7	25,6	29,6	27,2
Linfoma di Hodgkin	4,1	4,6	3,9	3,4	3,5	3,2
Linfoma non-Hodgkin	25,4	22,8	19,5	17,3	14,3	13,8
Mieloma	11,2	11,2	10,4	8,1	7,3	7,2
Leucemie	16,8	17,8	17,1	10,0	10,5	10,5
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	730,0	699,0	631,1	509,4	482,4	424,2

TABELLA 15. AIRTUM 2010-2015. Tassi di incidenza standardizzati sulla popolazione nuova europea per area geografica e sesso (x 100.000). Nota: è stata utilizzata la nuova popolazione standard europea (Eurostat 2013)

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

** Comprende rene, pelvi e uretere.

*** Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

INCIDENZA	Maschi		Femmine	
	Centro	Sud e isole	Centro	Sud e isole
Vie aerodigestive superiori*	-18%	-15%	-24%	-29%
Esofago	-47%	-51%	-33%	-56%
Stomaco	7,7%	-29%	19%	-23%
Colon-retto	7%	-6%	7%	-5%
Colon	-1%	-11%	0%	-7%
Retto	26%	8%	25%	2%
Fegato	-32%	-5%	-27%	19%
Colecisti e vie biliari	-10%	8%	2%	20%
Pancreas	-20%	-29%	-12%	-24%
Polmone	-7%	-3%	-13%	-37%
Osso	-13%	-13%	0%	0%
Cute (melanomi)	14%	-43%	6%	-41%
Mesotelioma	-37%	-35%	-65%	-59%
S, di Kaposi	-55%	25%	-60%	80%
Tessuti molli	-9%	-16%	-11%	-22%
Mammella	-21%	-16%	-12%	-23%
Utero cervice			-1%	-13%
Utero corpo			2%	-5%
Ovaio			1%	-11%
Prostata	-5%	-27%		
Testicolo	-4%	-11%		
Rene, vie urinarie**	-3%	-40%	-7%	-38%
Parenchima	-2%	-43%	-4%	-39%
Pelvi e vie urinarie	-11%	-21%	-12%	-35%
Vescica***	2%	10%	-2%	-10%
Sistema nervoso centrale	3%	-10%	6%	-10%
Tiroide	24%	3%	16%	6%
Linfoma di Hodgkin	12%	-5%	3%	-6%
Linfoma non-Hodgkin	-10%	-23%	-17%	-20%
Mieloma	0%	-7%	-10%	-11%
Leucemie	6%	2%	5%	5%
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	-4%	-14%	-5%	-17%

TABELLA 16. AIRTUM 2010-2015. Tassi di incidenza standardizzati sulla nuova popolazione europea per area geografica e sesso (x 100.000). Differenze percentuali rispetto al Nord

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

** Comprende rene, pelvi e uretere.

*** Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

al fumo, inquinamento ambientale ecc.). È necessario considerare che le diagnosi effettuate oggi sono associate con esposizioni (ad agenti cancerogeni) avvenute anche molti anni prima: per tale motivo il fenomeno di omogeneizzazione degli stili di vita che sta caratterizzando oggi il nostro Paese verosimilmente si rifletterà sul numero delle nuove diagnosi negli anni futuri, eliminando le differenze tra aree; nel 2019 ancora permangono delle differenze che derivano dalle abitudini alimentari, dall'abitudine al fumo, dagli stili di vita, etc. che gli italiani hanno sperimentato negli ultimi venti-trenta anni. Queste differenze appaiono già leggermente più contenute nel sesso maschile rispetto a quanto non lo fossero in anni precedenti.

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

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

Mortalità

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

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

Sopravvivenza

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

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

MORTALITÀ	Maschi			Femmine		
	Nord	Centro	Sud e isole	Nord	Centro	Sud e isole
Vie aerodigestive superiori	12,0	8,9	11,6	2,7	2,2	2,1
Esofago	6,6	3,4	3,2	1,5	0,9	0,7
Stomaco	24,2	26,5	18,2	11,6	13,1	9,7
Colon-retto	38,4	39,9	38,1	22,3	22,9	23,0
Colon	28,7	30,2	30,6	16,8	17,9	18,9
Retto	9,6	9,8	7,6	5,5	5,0	4,2
Fegato	26,3	16,0	26,1	9,4	5,7	11,5
Colecisti e vie biliari	5,7	5,6	5,8	5,1	5,5	5,8
Pancreas	21,8	16,9	15,9	16,4	14,6	12,0
Polmone	93,5	86,8	94,9	26,5	22,6	18,3
Osso	0,9	1,0	1,6	0,6	0,5	0,8
Cute (melanomi)	4,2	4,5	3,1	2,3	2,2	2,0
Mesotelioma						
S, di Kaposi						
Tessuti molli	5,2	3,3	3,3	1,8	0,6	0,9
Mammella	0,6	0,4	0,6	34,7	30,5	32,9
Utero totale				7,6	8,2	9,1
Ovaio				10,3	8,7	8,5
Prostata	28,8	28,4	35,4			
Testicolo	0,2	0,5	0,4			
Rene, vie urinarie	11,8	10,5	7,8	4,3	3,7	3,0
Vescica	16,5	18,8	23,3	3,4	3,3	3,6
Sistema nervoso centrale	8,4	9,6	8,5	5,6	6,6	6,0
Tiroide	0,8	0,7	0,8	0,9	0,8	1,0
Linfoma di Hodgkin	0,6	1,4	1,1	0,4	0,7	0,7
Linfoma non-Hodgkin	10,3	7,8	7,9	6,4	4,8	4,8
Mieloma	6,2	6,9	5,6	4,4	4,1	3,8
Leucemie	12,0	13,7	13,2	6,7	7,9	7,7
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	367,0	334,2	351,8	205,2	186,5	185,4

TABELLA 17. AIRTUM 2010-2015. Tassi di mortalità standardizzati sulla nuova popolazione europea (Eurostat 2013) per area geografica e sesso (x 100.000)

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

MORTALITÀ	Maschi		Femmine	
	Centro	Sud e isole	Centro	Sud e isole
Vie aerodigestive superiori	-26%	-3%	-19%	-22%
Esofago	-48%	-52%	-40%	-53%
Stomaco	10%	-25%	13%	-16%
Colon-retto	4%	-1%	3%	3%
Colon	5%	7%	7%	13%
Retto	2%	-21%	-9%	-24%
Fegato	-39%	-1%	-39%	22%
Colecisti e vie biliari	-2%	2%	8%	14%
Pancreas	-22%	-27%	-11%	-27%
Polmone	-7%	1%	-15%	-31%
Osso	11%	78%	-17%	33%
Cute (melanomi)	7%	-26%	-4%	-13%
Tessuti molli	-24%	-24%	-27%	-27%
Mammella	-33%	0%	-12%	-5%
Utero totale			8%	20%
Ovaio			-16%	-17%
Prostata	-1%	23%		
Testicolo	150%	100%		
Rene, vie urinarie	-11%	-34%	-14%	-30%
Vescica	14%	41%	-3%	6%
Sistema nervoso centrale	14%	1%	18%	7%
Tiroide	-13%	0%	-11%	11%
Linfoma di Hodgkin	133%	83%	75%	75%
Linfoma non-Hodgkin	-24%	-23%	-25%	-25%
Mieloma	11%	-10%	-7%	-14%
Leucemie	14%	10%	18%	15%
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	-9%	-4%	-9%	-10%

TABELLA 18. AIRTUM 2010-2015. Tassi di mortalità standardizzati sulla nuova popolazione europea (Eurostat 2013) per area geografica e sesso (x 100.000). Differenze percentuali rispetto al Nord

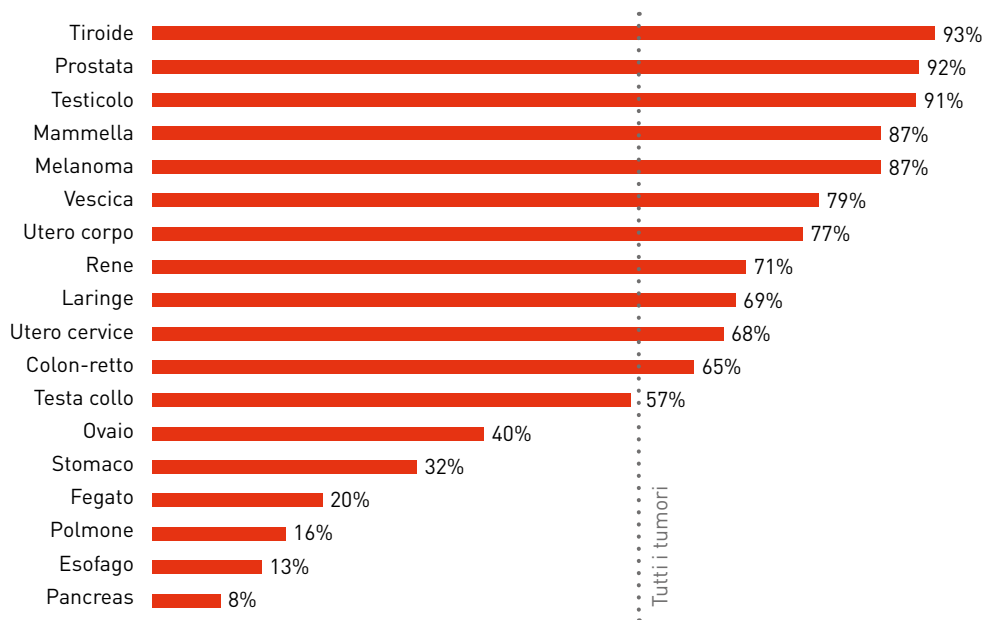


FIGURA 6. Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi (standardizzata per età) per il periodo di incidenza 2005-2009 (pool AIRTUM), maschi e femmine

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

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

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

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

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

Sopravvivenza: cambiamenti nel tempo

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

Per il tumore della mammella, l'analisi del trend evidenzia un consistente aumento della sopravvivenza nel corso del tempo, ma più ridotto nei periodi più recenti. L'introduzione dello screening per le neoplasie del colon-retto in diverse aree italiane si è avuta a partire dai primi anni Duemila e potrebbe avere causato un incremento della sopravvivenza nel primo o nei primi round di screening per la diagnosi di lesioni infiltranti asintomatiche in persone sottoposte al test per la prima volta. Con lo screening a regime dovrebbe prevalere un effetto di riduzione dell'incidenza legata alla rimozione degli adenomi avanzati. Figura 7

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

	Maschi				Femmine			
	1990-1994	1995-1999	2000-2004	2005-2009	1990-1994	1995-1999	2000-2004	2005-2009
Vie aerodigestive superiori*	34	56	55	57	50	56	56	58
Esofago	7	12	11	13	11	12	14	13
Stomaco	26	30	30	31	30	35	36	34
Colon	52	58	59	66	53	60	61	66
Retto	47	53	57	62	49	56	58	63
Colon-retto	50	57	59	65	52	59	60	65
Fegato	7	11	15	21	9	12	16	20
Colecisti e vie biliari	11	14	17	17	11	14	16	15
Pancreas	4	5	6	7	5	8	9	9
Polmone	10	12	13	15	11	15	17	19
Osso	44	62	50	60	53	62	61	65
Cute (melanomi)	71	80	82	85	82	87	89	89
Mesotelioma	-	8	8	9	-	8	9	9
S. di Kaposi	-	77	85	85	-	77	89	85
Tessuti molli	60	62	63	64	53	65	65	64
Prostata	65	79	88	91				
Testicolo	93	88	91	91				
Mammella					81	83	85	87
Utero cervice					66	65	68	68
Utero corpo					77	76	76	77
Ovaio					37	36	38	40
Parenchima renale	60	64	67	70	61	66	70	72
Pelvi e vie urinarie	-	58	62	60	-	58	56	60
Vescica**	70	72	79	80	72	72	76	78
Sistema nervoso centrale	17	19	21	23	19	20	27	26
Tiroide	75	79	88	90	86	88	91	95
Linfoma di Hodgkin	74	80	81	82	79	80	85	87
Linfoma non-Hodgkin	51	53	59	63	57	58	61	67
Mieloma	32	43	46	51	37	44	47	51
Leucemie	32	43	46	48	33	44	45	47
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	39	46	51	54	55	58	60	63

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

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

**Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

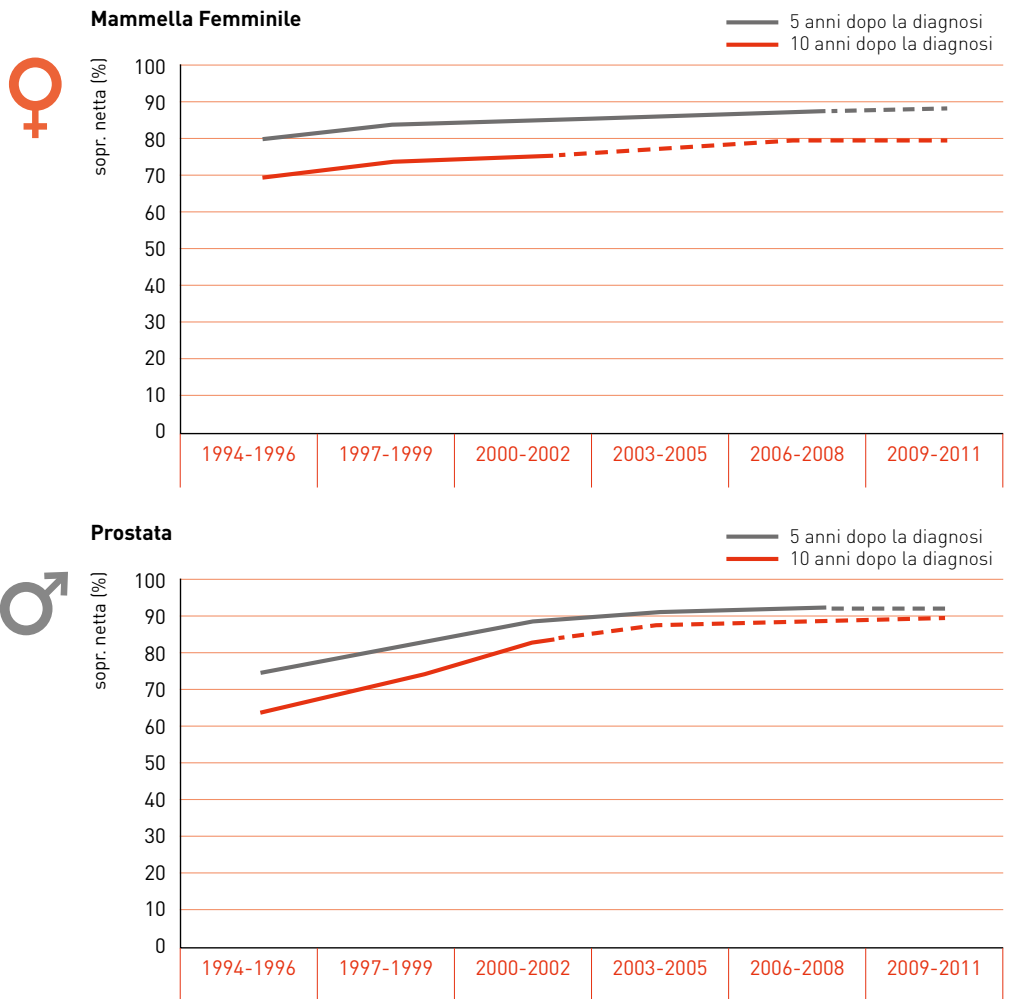
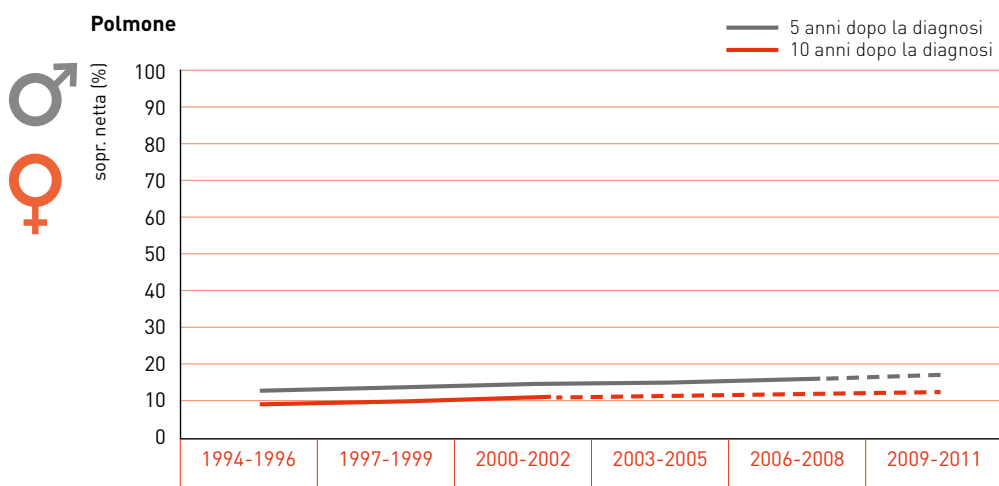
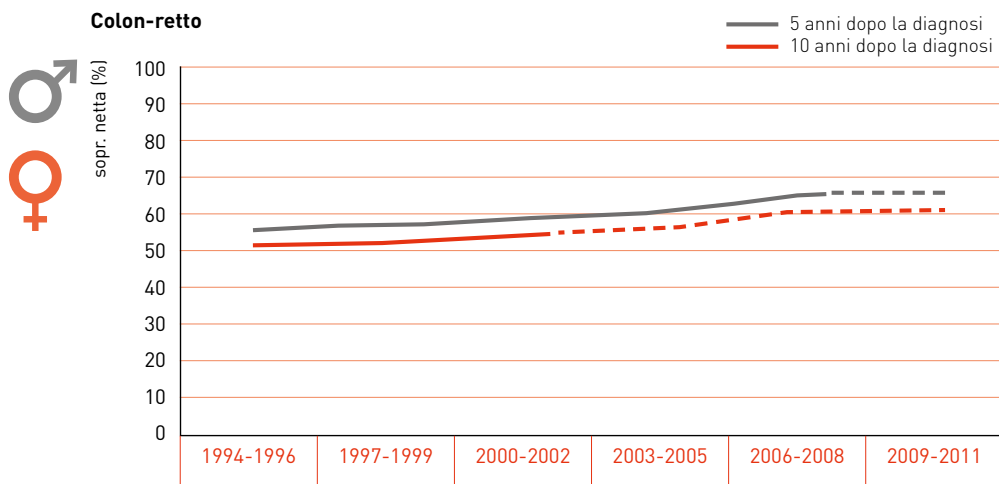


FIGURA 7. Tumore della mammella femminile, tumore della prostata, tumore del colon-retto (maschi e femmine), tumore del polmone (maschi e femmine). Trend temporale della sopravvivenza netta a 5 e 10 anni dalla diagnosi (standardizzata per età) per periodo di incidenza (pool AIRTUM). Modificato da: AIRTUM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

danni dell'uso del test del PSA come test di screening è ancora ampiamente discusso. Ad esempio lo studio ERSPC ha evidenziato una sostanziale riduzione della mortalità (il 21% dopo 13 anni) attribuibile al test con PSA, ma i risultati non sono sufficienti a giustificare un'attività di screening su base di popolazione.⁶ Anche il tumore della tiroide (sopravvivenza a 5 anni nel periodo 2005-09, pari al 90% tra gli uomini e al 95% tra le donne) può essere interessato da un fenomeno di sovradiagnosi. La diffusione di nuove tecniche diagnostiche, combinata con un aumento della sorveglianza medica della funzionalità tiroidea, rende conto della diagnosi di una quota rilevante dei casi, comportando un importante effetto di sovradiagnosi che in molti Paesi supera il 70%



dei casi come effetto collaterale di una variazione di intensità e qualità delle attività diagnostiche.⁷

È ipotizzabile un ruolo, seppur parziale, della sovradiagnosi anche per gli incrementi della sopravvivenza del melanoma (sopravvivenza a 5 anni nel periodo più recente pari all'85% e all'88% tra uomini e donne rispettivamente). L'aumento della sopravvivenza, più evidente nel genere maschile, potrebbe risultare da una crescente partecipazione negli anni degli uomini alle attività di diagnosi precoce (autoesame dei nevi e screening opportunistico), attenuando gli effetti della tradizionale maggior partecipazione delle donne alla diagnosi precoce del melanoma.¹

Sopravvivenza: confronto per età

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

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

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

Sopravvivenza: confronti internazionali

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

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

In tutti i Paesi occidentali si assiste a un aumento della sopravvivenza per tumore. Nella Tabella 21 è riportato il confronto della sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi in Italia (stima basata su casi diagnosticati nel periodo 2005-2009)¹ e in Europa (stima basata su casi diagnosticati nel periodo 2000-2007, studio EURO CARE-5)⁸ per le principali sedi tumorali per uomini e donne assieme.

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

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

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

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

**Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

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

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

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

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

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

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

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

del melanoma cutaneo (87% vs 93%), della tiroide (94% vs 98%), dei tumori ossei (62% vs 70%) e quello generalizzato delle neoplasie ematologiche. La sopravvivenza in Italia è invece più alta rispetto a quella statunitense per laringe (70% vs 62%) e sarcoma di Kaposi (85% vs 74%).

Probabilità reale di morte

La necessità di effettuare confronti nel tempo e nello spazio ha reso necessario l'utilizzo della misura della sopravvivenza netta, che esprime la probabilità di sopravvivere alla patologia in studio nell'ipotetica fittizia situazione in cui le altre cause di morte non esistano. Tuttavia pazienti e clinici possono manifestare l'esigenza di acquisire informazioni relative al contesto reale, nel quale sia la patologia in studio, sia le altre comorbidità possono agire.

Per tale motivo è stata introdotta per la prima volta nelle monografie AIRTUM¹ la stima della probabilità reale di morte (in inglese *crude probability of death*). Sono stimate congiuntamente la probabilità di morte per la patologia in studio e la probabilità

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

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

di morte per altre cause (che assieme danno la probabilità di morte osservata) ed anche la probabilità di non morire.

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

Il riferimento temporale di 5 anni è molto importante poiché rappresenta la più comune misura sintetica usata per dare indicazioni sulla prognosi a breve termine, quindi abbiamo deciso di fornire, per questo come per altri indicatori, la sola stima a 5 anni. La Figura 8 mostra l'andamento della probabilità reale di morte per tumore, la probabilità reale di morte per altre cause e la probabilità di sopravvivere entro 5 anni dopo la diagnosi. Ad esempio, per un paziente di 75 anni alla diagnosi, la probabilità reale di morte per tumore è stata pari a 44%, la probabilità reale di morte per altre cause è stata pari all'8% nei 5 anni successivi alla diagnosi.

Tuttavia, negli anziani, indicazioni sulla prognosi possono essere meglio desunte dal grafico della probabilità reale di morte. In questa fascia di età deve essere considerato che il paziente neoplastico ha una probabilità non trascurabile di morire anche per altre cause di morte. Questo da un lato riduce la probabilità di morire a causa del tumore, dall'altro deve far considerare che in questi pazienti l'exitus si verifica più spesso di quanto indicato dalla sola probabilità di morte per tumore.

Nei più anziani le differenze di genere tendono a scomparire e perfino quelle tra diverse sedi si attenuano. In altre parole la vecchiaia estrema tende a eguagliare tutti in un quadro di accesso ritardato alla diagnosi, assenza di screening e minore aggressivi-

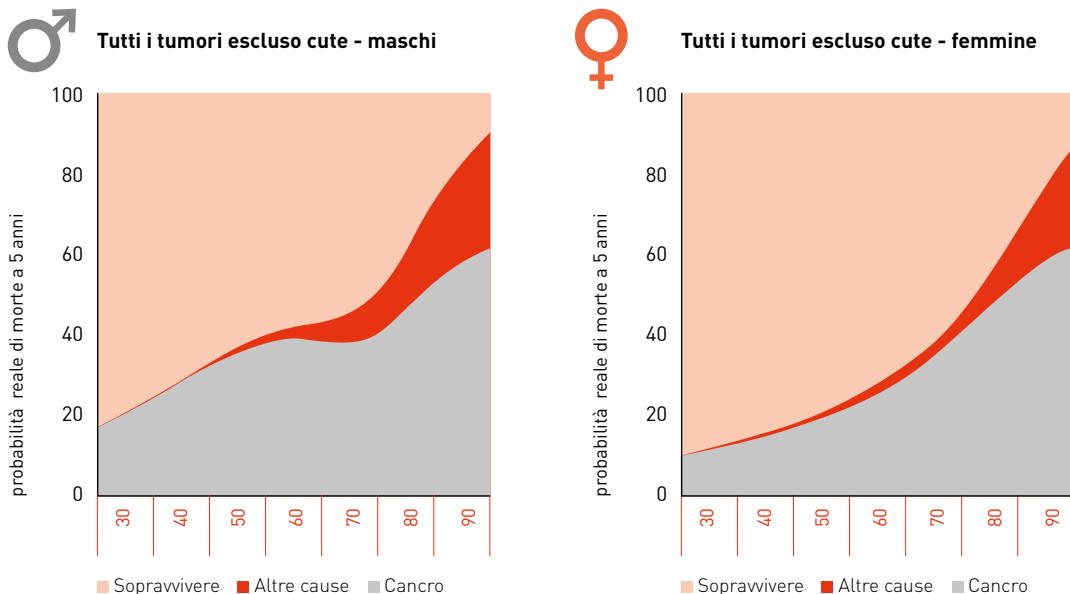


FIGURA 8. Confronto della probabilità reale di morte per tumore e per altre cause a 5 anni dalla diagnosi per età alla diagnosi e sesso in Italia (stima basata su casi diagnosticati nel periodo 2005-2009)

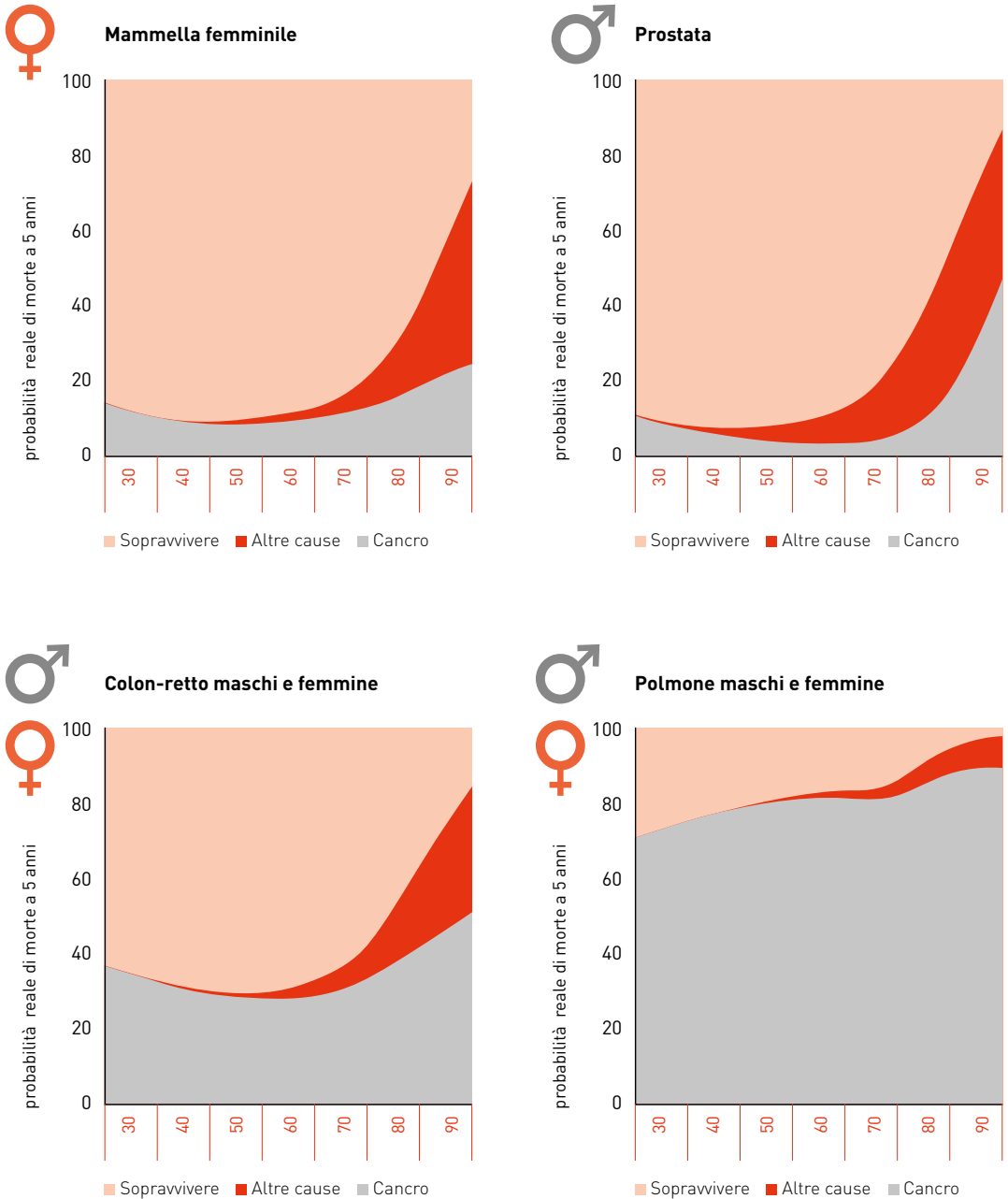


FIGURA 9. Tumore della mammella femminile, tumore della prostata, tumore del colon-retto (maschi e femmine), tumore del polmone (maschi e femmine). Confronto della probabilità reale di morte per tumore e per altre cause a 5 anni dalla diagnosi per età alla diagnosi e sesso in Italia (stima basata su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

tà diagnostico-terapeutica o assenza di trattamenti. Ulteriore elemento di riflessione è la riduzione della aspettativa di vita della popolazione generale con l'invecchiamento e la concomitanza negli anziani di più patologie legate a fattori di rischio comuni per tumori, quali le patologie cardiovascolari. Queste patologie condizionano pesantemente le scelte terapeutiche per la patologia oncologica e il trattamento della condizione cronica coesistente che sempre più spesso rappresenta la causa di decesso. Anche nelle età più avanzate la comparsa di un tumore comporta comunque una riduzione di qualche anno nella speranza di vita, nei pazienti che ne sono affetti rispetto a quelli della corrispondente popolazione generale.

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

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

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

BIBLIOGRAFIA

1. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia Rapporto 2016. Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2018; 41(2):Suppl. 1.
2. Rosso S, et al. Sopravvivenza dei casi di tumore in Italia negli anni novanta: i dati dei registri tumori. *Epidemiol Prev* 2001; 25(3):Suppl. 1.
3. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia - Rapporto 2007. Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2007; 31(1):Suppl. 1.
4. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia - Rapporto 2011. Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2011; 26(5-6):Suppl. 1.
5. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia - Rapporto 2014. Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. *Epidemiol Prev* 2014; 6:Suppl. 1.
6. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014; 384:2027-35.
7. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, et al. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. *N Engl J Med* 2016; 375:614-7.
8. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. EURO-CARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO-CARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15(1):23-34. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70546-1. PubMed PMID: 24314615.
9. <https://seer.cancer.gov/canques/survival.html>
10. Australian Institute of Health and Welfare 2014. Cancer in Australia: an overview 2014. Cancer series No 90. Cat. no. CAN 88. Canberra: AIHW.
11. Walters S, Benitez-Majano S, Muller P, et al. Is England closing the international gap in cancer survival? *Br J Cancer* 2015; 113(5):848-60. doi: 10.1038/bjc.2015.265.

Prevalenza

Cosa si intende per prevalenza?

In oncologia, il termine “prevalenza” indica il numero di persone che vivono dopo una diagnosi di tumore. Questo numero, calcolato in un periodo e in una popolazione definita, dipende dalla frequenza (incidenza) e dalla prognosi (sopravvivenza) della malattia oncologica e da vari fattori. Innanzitutto l’età, in quanto l’invecchiamento della popolazione porta con sé un aumento del numero assoluto di persone che si ammalano di cancro (incidenza). A sua volta, tale aumento determina un incremento della prevalenza dei tumori. Inoltre, il numero di persone viventi dopo una diagnosi tumorale aumenta quanto più a lungo vivono le persone dopo la malattia.

Le stime di prevalenza dei tumori presentate in questo capitolo utilizzano i dati dei Registri Tumori italiani¹ e le proiezioni da essi elaborate aggiornate al 01.01.2019.² Sono presentate per i più frequenti tipi o raggruppamenti di tumore, oltre che per sesso e per anni trascorsi dalla diagnosi.

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

Nel 2019, si stima che gli italiani che vivono dopo una diagnosi di tumore siano circa 3 milioni e mezzo (3.460.025), equivalente al 5,3% dell’intera popolazione (un italiano su 19). Di queste persone, il 54% sono donne (1.870.906), cioè il 5,8% della intera popolazione femminile italiana. Sono oltre un milione e mezzo i maschi (1.589.119), pari al 46% del totale dei casi prevalenti e al 4,8% della popolazione maschile^{Tabella 23}.

Negli uomini, la malattia più frequentemente diagnosticata è risultato il tumore della prostata (471.108 casi), seguita dai tumori del colon-retto (250.969) e della vescica (219.001). Questi tre tipi di tumore rappresentano, nel complesso, circa il 60% di tutti i casi prevalenti^{Figura 10}. Il tumore della mammella è di gran lunga il più frequente nel sesso femminile (815.002 casi), quasi la metà (44%) di tutte le donne che vivono dopo una diagnosi di tumore. Le altre sedi più frequenti sono il colon-retto (230.749), la tiroide (158.447) e l’endometrio (corpo dell’utero, 116.772 casi). I primi quattro tipi di tumore rappresentano il 71% di tutte le diagnosi registrate nelle donne in Italia.

Prevalenza per tempo dalla diagnosi

Le persone che vivono dopo diagnosi di tumore da più di 5 anni nel 2019 sono quasi 2,3 milioni, i 2/3 del totale dei pazienti prevalenti e il 3,5% di tutta la popolazione italiana. I pazienti la cui diagnosi risale, invece, a oltre 10 anni sono il 39% del totale, il 44% nelle donne^{Figura 11}. In particolare, nel 70% delle donne prevalenti dopo un tumore della mammella la malattia è stata diagnosticata da oltre 5 anni, in quasi il 50% di esse da più di 10 anni.^{Figura 12} Percentuali inferiori di persone vive da oltre 10 anni dalla diagnosi si osservano per i tumori del Colon-retto (61%), quando la ripresa di malattia è però molto rara e i pazienti possono ritenersi guariti. Oltre la metà dei pazienti con tumore del polmone ha avuto invece una diagnosi da meno di 5 anni^{Figura 12}.

Guarigione

Per la popolazione italiana sono state aggiornate le precedenti stime^{1,3} di alcuni in-

	Maschi	Femmine	Maschi e femmine
Tutti i tumori	1.589.119	1.870.906	3.460.025
Vie aerodigestive superiori	36.601	20.587	57.188
Esofago	5.989	1.963	7.951
Stomaco	43.805	37.579	81.384
Colon, retto e ano	250.969	230.749	481.719
Colon	173.948	161.174	335.122
Retto	76.215	63.090	139.305
Fegato	24.504	9.197	33.701
Vie biliari	7.285	8.393	15.677
Pancreas	12.599	10.202	22.801
Laringe	36.135	5.663	41.798
Polmone	69.508	37.407	106.915
Polmone, piccole cellule	10.298	3.649	13.946
Osso	9.042	11.670	20.712
Melanomi della cute	77.189	83.356	160.544
Mesoteliomi	4.245	1.370	5.615
Sarcomi di Kaposi	8.785	2.623	11.408
Tessuti molli	16.156	12.101	28.257
Mammella femminile		815.002	815.002
Utero, Cervice		57.000	57.000
Utero, Corpo		116.772	116.772
Ovaio		50.909	50.909
Prostata	471.108		471.108
Testicolo	55.591		55.591
Rene vie urinarie	84.614	44.607	129.221
Vescica	219.001	58.211	277.212
Encefalo e SNC	26.714	32.422	59.136
Tiroide	47.205	158.447	205.652
Linfomi di Hodgkin	41.849	31.576	73.425
Linfomi non-Hodgkin	76.902	68.895	145.797
Leucemie	47.486	40.128	87.615
SLL/CLL	16.489	15.826	32.315
LNH, DLBC	24.852	19.522	44.374
LNH, follicolari	12.757	14.400	27.157
Leucemie linfoidi acute	15.143	10.858	26.001
Leucemie mieloidi acute	8.922	11.317	20.240
Leucemie mieloidi croniche	8.033	4.480	12.513
Mielomi	18.447	18.354	36.800

TABELLA 23. Numero di persone che vivono dopo una diagnosi di tumore in Italia nel 2019, per tipo di tumore e sesso

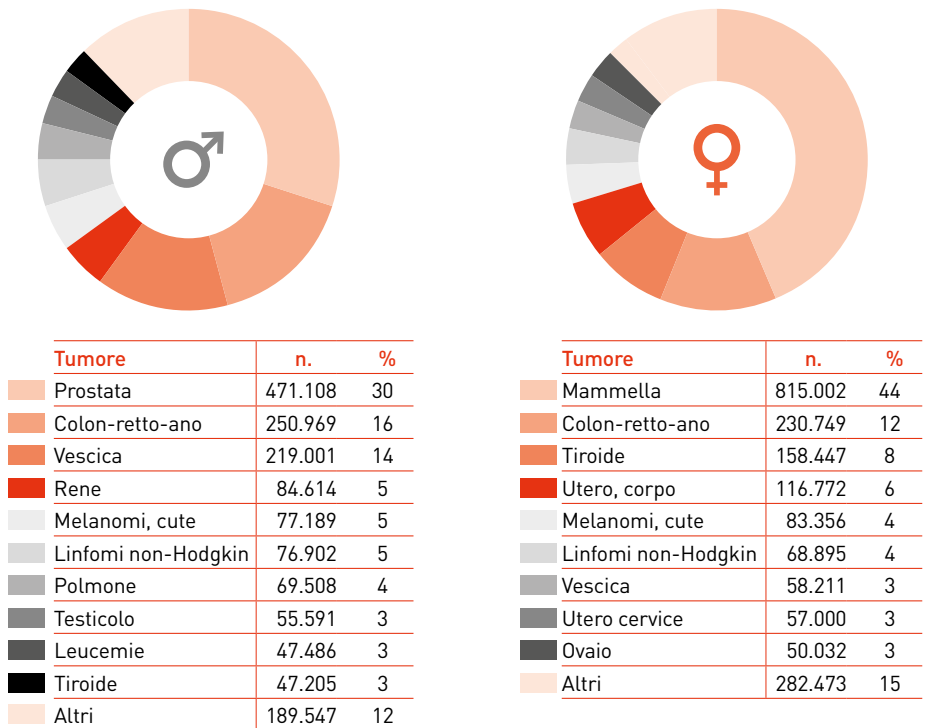


FIGURA 10. Proporzioni di persone che vivono dopo una diagnosi di tumore in Italia nel 2019, per i tipi di tumore più frequenti e sesso

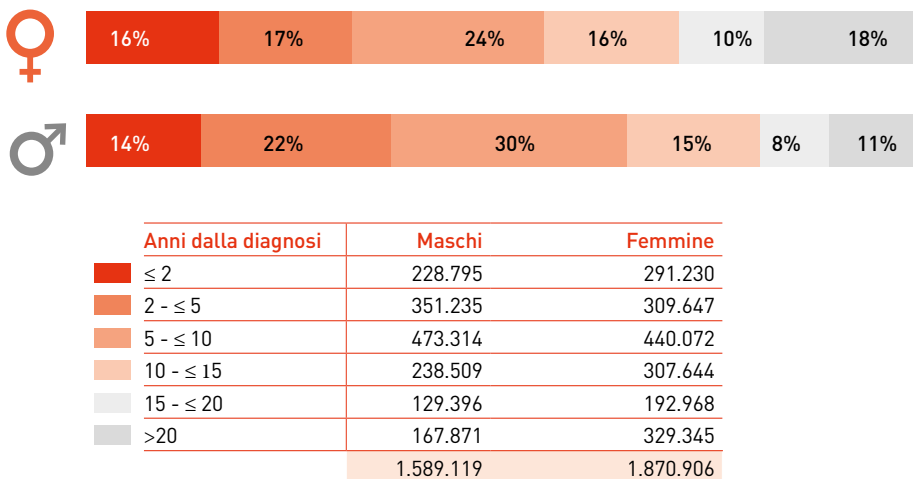


FIGURA 11. Numero e proporzione di persone che vivono dopo una diagnosi di tumore in Italia nel 2019, per tempo dalla diagnosi e sesso

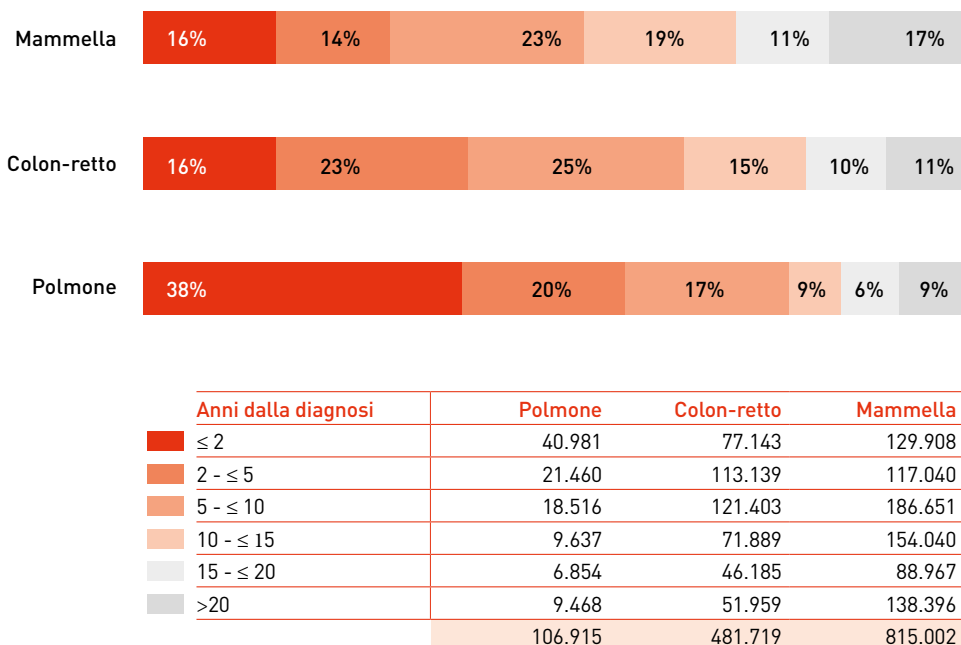


FIGURA 12. Numero e proporzione di persone che vivono dopo una diagnosi di tumore in Italia nel 2019, per tempo dalla diagnosi per i principali tipi di tumore

dicatori di guarigione dopo diagnosi di tumore attraverso modelli statistici che hanno consentito di misurare:

- la proporzione di pazienti che guariranno (frazione di guarigione), cioè coloro che raggiungeranno lo stesso tasso di mortalità della corrispondente popolazione generale;
- il tempo per la guarigione, ossia il tempo necessario dopo la diagnosi affinché l'eccesso di mortalità dovuto al tumore diventi trascurabile⁴.

È stato stimato che oltre la metà delle donne cui è stato diagnosticato un tumore sono guarite o destinate a guarire (frazione di guarigione del 52%). Tra gli uomini, tale percentuale è più bassa (39%) a causa della maggior frequenza di tumori a prognosi più severa. La frazione di guarigione supera il 75% per il tumore della prostata e, in entrambi i sessi, per i tumori della tiroide e i melanomi^{Tabella 24}. Il tempo necessario a raggiungere la stessa attesa di vita della popolazione generale è inferiore ai 5 anni tra i pazienti cui è stato diagnosticato un tumore della prostata, e inferiore a 10 anni per quelli con tumore del colon e melanoma. Per alcune tipologie di tumori, tra le quali il tumore della mammella è il più frequente, un eccesso di rischio che la malattia si

Tipo di tumore	Frazione di guarigione		Tempo per la guarigione (anni)	
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
Tutti i tumori	39%	52%	-	-
Colon	54%	57%	9	8
Retto	48%	54%	11	10
Polmone	8%	13%		
Melanoma cutaneo	75%	83%	8	10
Mammella	-	67%	-	>20
Corpo dell'utero	-	70%	-	11
Prostata	75%	-	17	-
Rene	44%	51%	>20	>20
Vescica	59%	69%	16	16
Tiroide	83%	95%	4	1
Linfomi non-Hodgkin	36%	37%	>20	>20

TABELLA 24. Frazione di guarigione^a e tempo per la guarigione^b in Italia per i principali tipi di tumore^c.

a Stimata per i pazienti diagnosticati in Italia nel 2000, come media di tutte le età, pesata per il numero di casi in ciascuna di esse DalMaso2019.

b Stimato nella classe di età più frequente (65-74, tranne che per i tumori della tiroide, 15-44) per i tumori con frazione di guarigione >20% in almeno uno dei 2 sessi.

c Tumori che interessavano (prevalenza) oltre 100.000 persone, ordinati per frequenza di prevalenza.

ripresenti si mantiene molto a lungo (oltre 20 anni), rispetto alla popolazione generale. Va tuttavia notato che solo un terzo delle donne con tumore della mammella morirà a causa di tale tumore^{Tabella 24}. Anche per i pazienti con tumori della vescica o del rene, linfomi non-Hodgkin (in particolare i linfomi a grandi cellule B o follicolari), mielomi e leucemie, in particolare per le varianti croniche un eccesso di rischio permane per oltre 15 anni⁴.

Discussione, conclusioni e conseguenze

I dati dell'Associazione Italiana dei Registri Tumori indicano un costante aumento del numero degli italiani che vivono dopo una diagnosi di tumore circa il 3% l'anno². Il numero di prevalenti, che era di 2 milioni e 244 mila nel 2006, è aumentato sino a quasi 3 milioni e mezzo nel 2019. Una frazione che si avvicina al 50% delle persone che si ammalano è destinata a guarire, e almeno un paziente su quattro (quasi un milione di persone) è tornato ad avere la stessa aspettativa di vita della popolazione generale e può considerarsi guarito¹.

Gli indicatori di prevalenza e guarigione, come tutti gli indicatori epidemiologici, rappresentano medie riferite a gruppi di popolazione e valutano quando il rischio di morte dovuto al tumore diventa trascurabile nel gruppo considerato⁵, senza esaminare aspetti altrettanto importanti quali la qualità della vita e la presenza di eventuali disabilità successive alla malattia⁶. Questi indicatori costituiscono un tassello importante

per la valutazione “pragmatica” del rischio di guarigione dopo un tumore, necessario in una era di medicina personalizzata e di precisione^{7,8,9}. Inoltre, possono fornire un supporto alla ricerca e alla pratica clinica, basato su solide evidenze di popolazione al fine di pianificare una sorveglianza, una pianificazione e un’organizzazione più efficiente dei servizi sanitari rivolti ai pazienti oncologici^{10,11,12}. Tali evidenze sono sempre più necessarie per una corretta valutazione degli effetti a lungo termine di nuovi trattamenti per gruppi non selezionati di pazienti e per la sostenibilità del sistema.

Per i pazienti, sapere di avere un’attesa di vita simile a quella delle persone non ammalate di tumore è di primaria importanza, poiché, comprensibilmente, l’incertezza sul futuro ha un impatto negativo sulla qualità di vita dei pazienti e dei loro cari. La conferma che un pieno recupero è possibile ha importanti ricadute su molti aspetti della vita delle persone che hanno avuto una diagnosi di tumore e apre loro le porte alla possibilità di un completo reinserimento lavorativo e sociale^{13,14}.

BIBLIOGRAFIA

1. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. Italian cancer figures, report 2014: Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6 Suppl. 1):1-144. <http://www.registri-tumori.it/cms/it/Rapp2014>.
2. Guzzinati S, Virdone S, De Angelis R, et al. Characteristics of people living in Italy after a cancer diagnosis in 2010 and projections to 2020. *BMC Cancer*. 2018;18:169.
3. Dal Maso L, Guzzinati S, Buzzoni C, et al. Long-term survival and cure of cancer: a population-based estimation for 818,902 Italian patients and 26 cancer types. *Ann Oncol* 2014; 25:2251-60.
4. Dal Maso L, Panato C, Guzzinati S, et al. Prognosis and cure of long-term cancer survivors: A population-based estimation. *Cancer Med* 2019, DOI: 10.1002/cam4.2276.
5. Francisci S, Capocaccia R, Grande E, et al. EURO CARE Working Group. The cure of cancer: a European perspective. *European Journal of Cancer* 2009; 45:1067-79.
6. Baili P, Vicentini M, Tumino R, et al. A method for differentiating cancer prevalence according to health status, exemplified using a population-based sample of Italian colorectal cancer cases. *Acta Oncol* 2013; 52:294-302.
7. Janssen-Heijnen MLG, Gondos A, Bray F, et al. Clinical relevance of conditional survival of cancer patients in Europe: Age-specific analyses of 13 cancers. *J Clin Oncol* 2010; 28:2520-8.
8. Boussari O, Romain G, Remontet L, et al. A new approach to estimate time-to-cure from cancer registries data. *Cancer Epidemiol*. 2018;53:72-80.
9. Dood RL, Zhao Y, Armbruster SD, et al. Defining Survivorship Trajectories Across Patients With Solid Tumors: An Evidence-Based Approach. *JAMA Oncol*. 2018; doi:10.1001/jamaoncol.2018.2761.
10. Tralongo P, McCabe MS, Surbone A. Challenge For Cancer Survivorship: Improving Care Through Categorization by Risk. *J Clin Oncol*. 2017;35:3516-3517.
11. Rohan EA, Miller N, Bonner F 3rd, et al. Comprehensive cancer control: promoting survivor health and wellness. *Cancer Causes Control*. 2018;29(12):1277-1285.
12. Shapiro CL. Cancer survivorship. *N Engl J Med*. 2018;379:2438-2450.
13. Dumas A, De Vathaire F, Vassal G. Access to loan-related insurance for French cancer survivors. *Lancet Oncol* 2016; 17:1354-6.
14. Dumas A, Allodji R, Fresneau B, et al. The right to be forgotten: a change in access to insurance and loans after childhood cancer? *J Cancer Surviv* 2018; 11(4):431-7.

Trend temporali

In questo paragrafo sono mostrati i trend di incidenza e mortalità delle principali neoplasie in Italia registrate nel periodo 2003-2014. Rispetto agli anni precedenti non sono presentate proiezioni al 2019 ma solo i dati realmente osservati e registrati.

Questa scelta è legata a due motivi. Il primo è che vengono presentati i trend divisi anche per *fasce di età*: in molte neoplasie infatti gli andamenti stanno subendo variazioni sia per le sedi oggetto di screening (mammella, colon-retto e cervice) e sia per i tumori per i quali si sta verificando una diagnosi in età sempre più precoce (mammella, prostata, tiroide).

La seconda motivazione è che i *Trend per regione* (presentati nel capitolo Dati Regionali per la prima volta) mostrano in Italia cosa sta accadendo effettivamente nelle regioni italiane dove per molto tempo si pensava che i tumori fossero presenti prevalentemente nelle regioni del Nord. Questo è stato vero per molti anni ma la diffusione degli screening (soprattutto al Nord) e la riduzione di fattori protettivi (soprattutto al Sud) stanno producendo effetti interessanti per chi si occupa di cura e programmazione.

Entrambi i tipi di trend (per età e per singola regione) non permetterebbero proiezioni veritiere al 2019 perché i sottogruppi conterrebbero numeri troppi piccoli per dare stime corrette.

Incidenza

In Italia l'incidenza dei tumori è in calo sia negli uomini che nelle donne. In particolare tra gli uomini, l'incidenza di tutti i tumori ha mostrato nel periodo 2003-2014 un calo significativo (-0,9% l'anno), con una riduzione maggiore nel Nord-Ovest (-1,3% l'anno) e nel Nord-Est (dal 2006: -2,0% l'anno) rispetto alle aree centrali (-0,7% l'anno) e del Sud (-0,4% l'anno). Negli uomini di età inferiore ai 50 anni, i tassi sono significativamente aumentati dello 0,5% annuo fino al 2008 e poi diminuiti sempre dello 0,5% annuo fino al 2014. Nella classe di età 50-69 anni gli andamenti in diminuzione non sono significativi. Negli uomini con almeno 70 anni si è registrata una diminuzione significativa di circa l'1,2% annuo per tutto il periodo. ^{Figura 13}

Tra le donne, nel complesso, è stata rilevata una riduzione debole ma significativa (-0,1% l'anno), con una diminuzione più marcata nel Nord-Ovest (-0,5% l'anno) mentre aumenta tra le donne del Sud (0,3% l'anno). Nella classe di età 50-69 anni i tassi sono sostanzialmente invariati. Nelle donne con almeno 70 anni si registra una diminuzione significativa dell'incidenza nel periodo 2003-2010 di circa lo 0,6% annuo, seguita da tassi sostanzialmente stazionari sino al 2014. ^{Figura 13}

Quali tumori sono in aumento?

In Italia sono in lieve aumento i tumori del pancreas in tutti e due i generi mentre il tumore del polmone continua a mostrare un netto aumento solo nel sesso femminile (+2,2%), legato prevalentemente al fumo di tabacco, più evidente nelle ultrasessantenni (+2,5% nell'ultimo periodo). Anche la mammella mostra un lieve aumento dell'incidenza in Italia (+0,3%) soprattutto nelle donne fuori fascia screening e nelle aree del centro-Nord per l'estensione dei programmi di screening e della popolazione target (da 50-69 anni a 45-74 anni) ma presenta un trend in crescita anche in alcune regioni

del Sud. In aumento anche i melanomi (soprattutto al Sud), sia negli uomini (+3,4%) che nelle donne (+2,8), per l'eccessiva esposizione alla luce solare e per la disponibilità di tecniche diagnostiche sempre più accurate. In aumento anche la tiroide per l'affinamento delle tecniche diagnostiche ed una sorta di screening opportunistico sia negli uomini (+4%, soprattutto nelle fasce più giovani) che nelle donne (+2,5%, soprattutto nelle donne più giovani), in particolare nelle regioni del centro-Sud.^{Figure 13-26}

Quali tumori sono in calo?

In entrambi i generi sono in calo i tumori dello stomaco (soprattutto negli ultra-settantenni, con riduzione circa 2% annuo) e del fegato. Il tumore del polmone mostra un trend in calo negli uomini (-1,6%), più evidente negli ultrasettantenni, nelle regioni del Nord-ovest (-1,8%), del Nord-est (negli ultimi anni -3,4%) e nelle regioni del Centro (-1,3%); anche al Sud i valori sono in diminuzione, eccetto che in Calabria. Il tumore della prostata mostra un netto calo dell'incidenza in Italia (-1,4% annuo) legato soprattutto al minor utilizzo del PSA come test di screening. Il calo riguarda tutte le classi di età nei periodi più recenti. Sono in calo i tumori del tratto gastro-intestinale (ad eccezione del pancreas), i tumori del colon-retto (in gran parte grazie all'azione dello screening), del polmone (negli uomini) e il tumore della prostata. Cala il tumore del colon-retto in Italia sia negli uomini (-1,3%) che nelle donne (-1,1%). Il calo è più evidente negli anni recenti nella fascia oggetto di screening (50-69 anni) e negli ultrasettantenni (-1,6% negli uomini e -1% nelle donne).^{Figure 13-26}

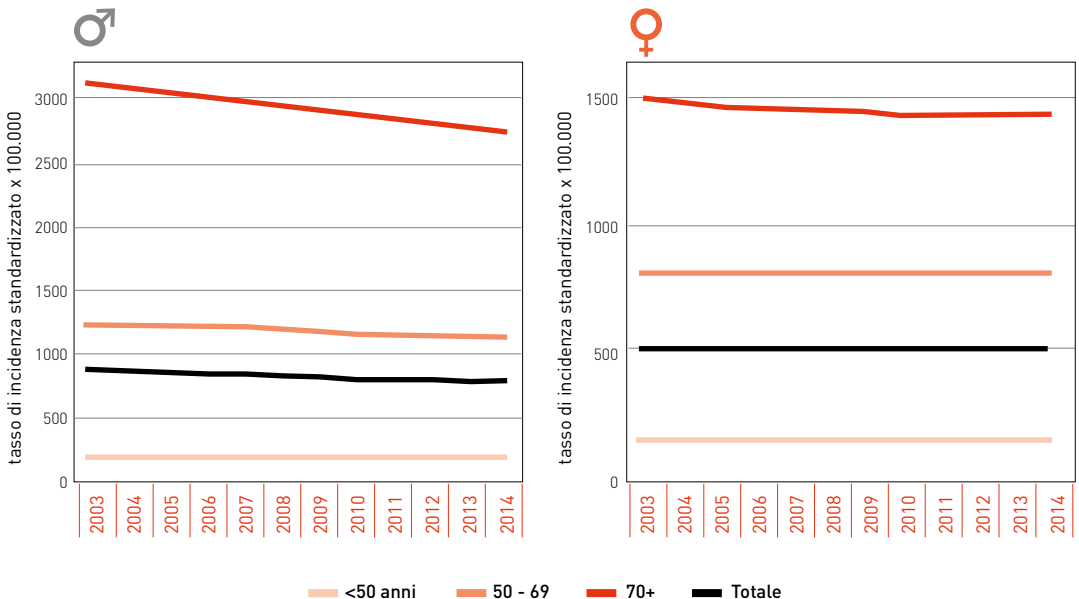


FIGURA 13. Tutti i tumori. AIRTUM. Trend temporali di incidenza 2003-2014, per fascia di età. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

Alte vie respiratorie e digestive (VADS)



FIGURA 14. Tumori delle alte vie respiratorie e digestive. AIRTUM. Trend temporali di incidenza 2003-2014, per fascia di età. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

Vads: lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe nas, laringe

Stomaco

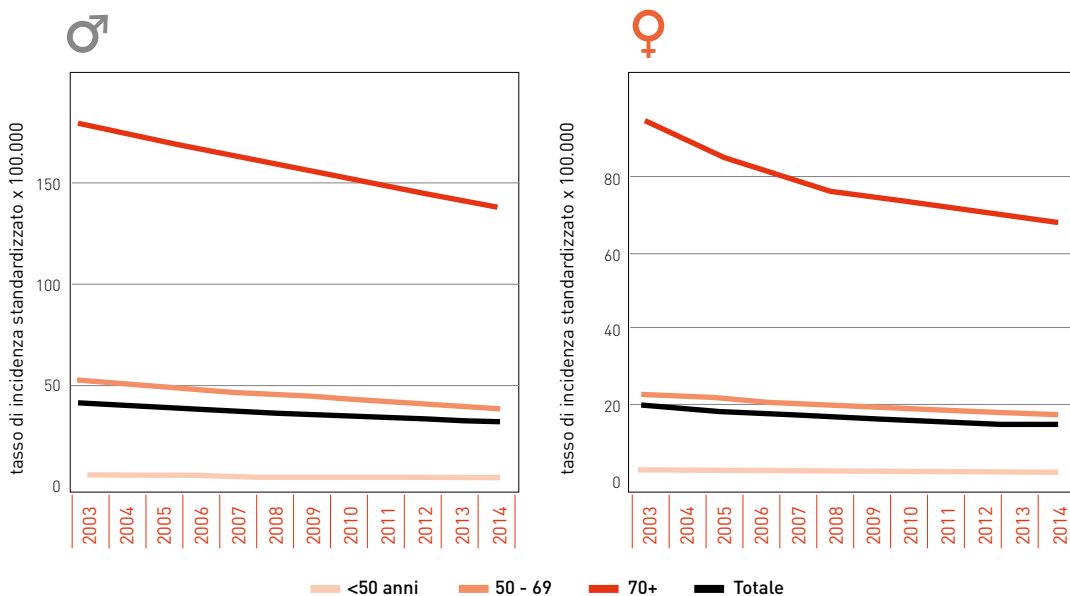


FIGURA 15. Tumore dello stomaco. AIRTUM. Trend temporali di incidenza 2003-2014, per fascia di età. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

Colon-retto

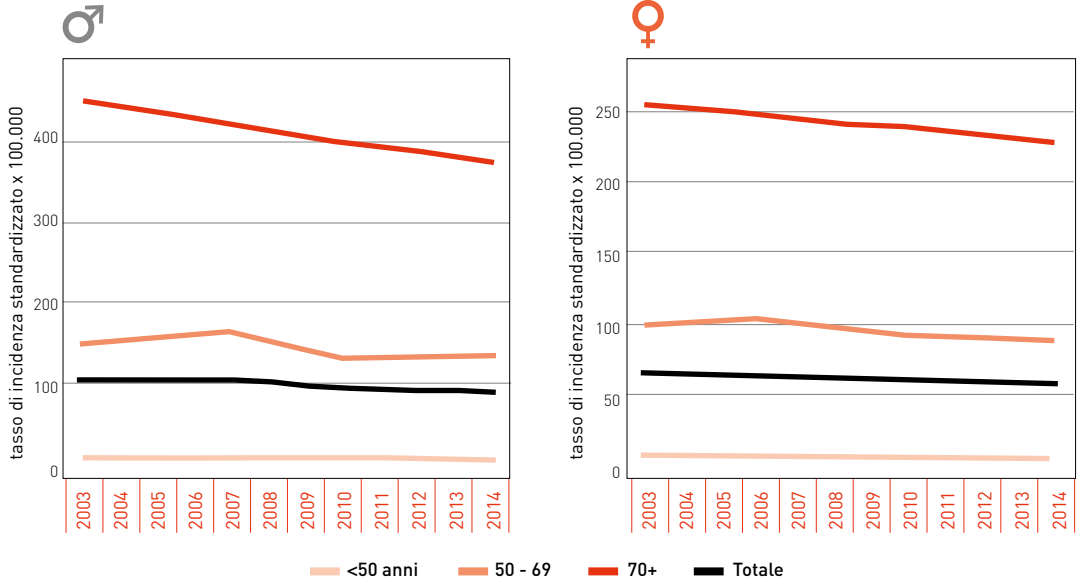


FIGURA 16. Tumore del colon-retto. AIRTUM. Trend temporali di incidenza 2003-2014, per fascia di età. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

Fegato

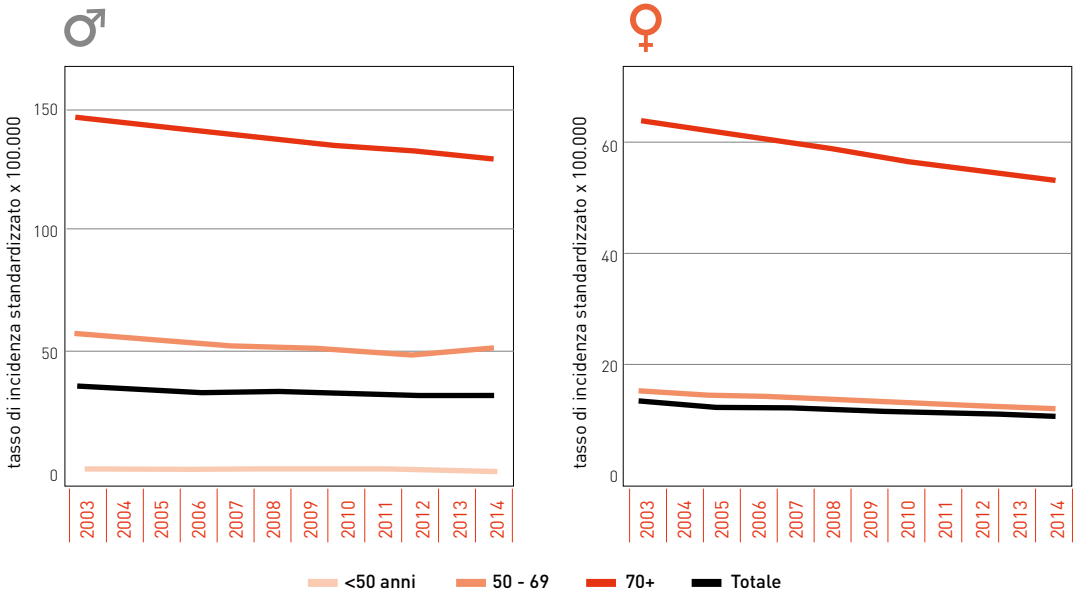


FIGURA 17. Tumore del fegato. AIRTUM. Trend temporali di incidenza 2003-2014, per fascia di età. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

Pancreas

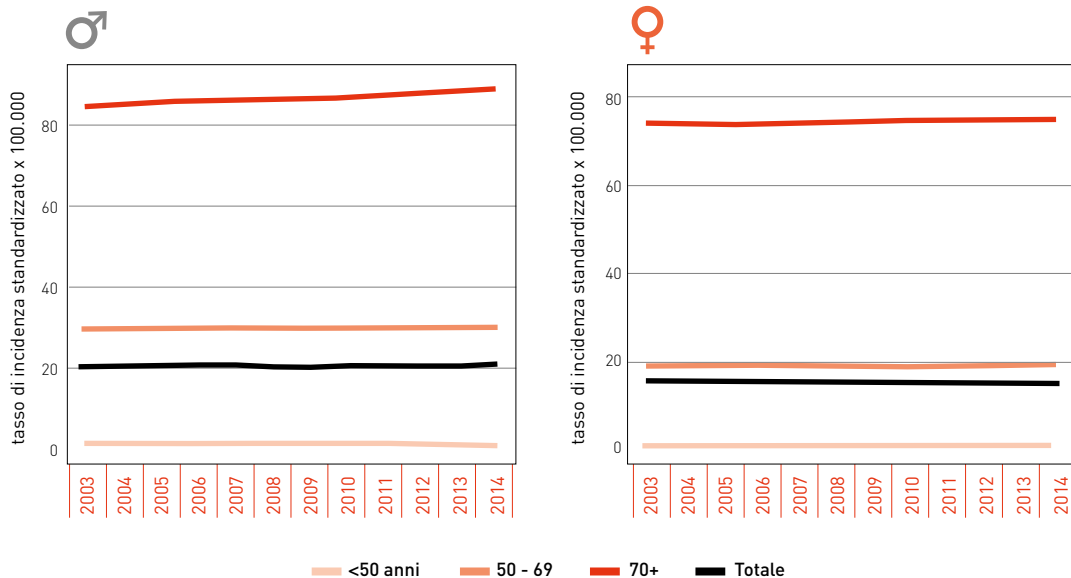


FIGURA 18. Tumore del pancreas. AIRTUM. Trend temporali di incidenza 2003-2014, per fascia di età. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

Polmone

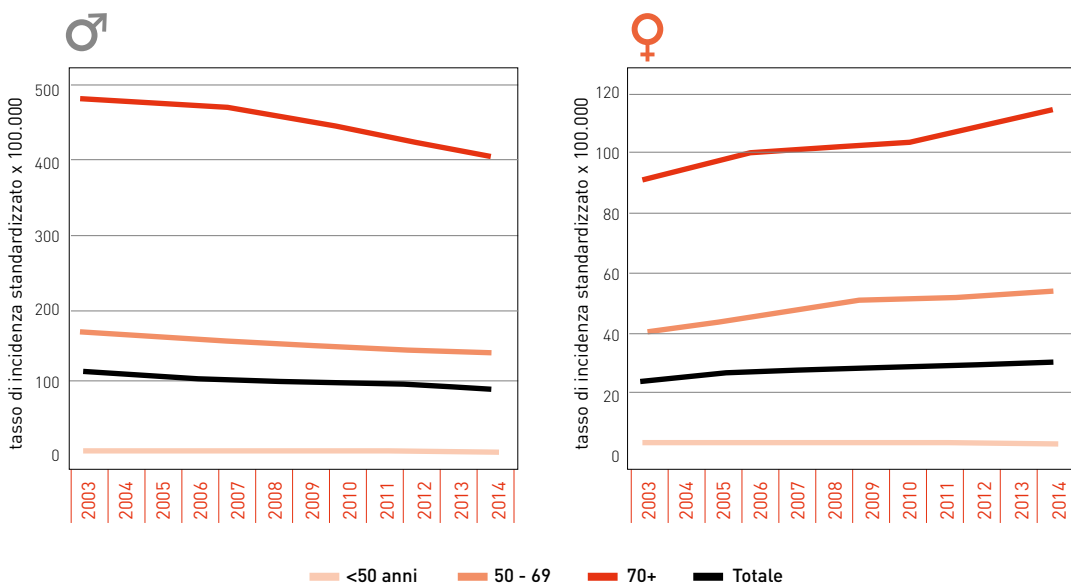


FIGURA 19. Tumore del polmone. AIRTUM. Trend temporali di incidenza 2003-2014, per fascia di età. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

Melanoma della cute

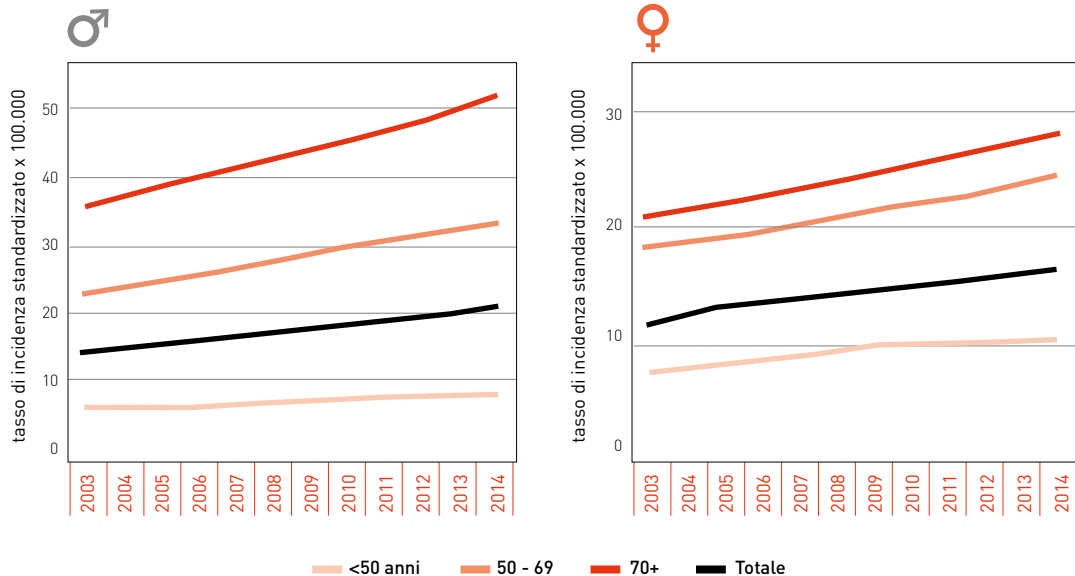


FIGURA 20. Cute (melanomi). AIRTUM. Trend temporali di incidenza 2003-2014, per fascia di età. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

Mammella

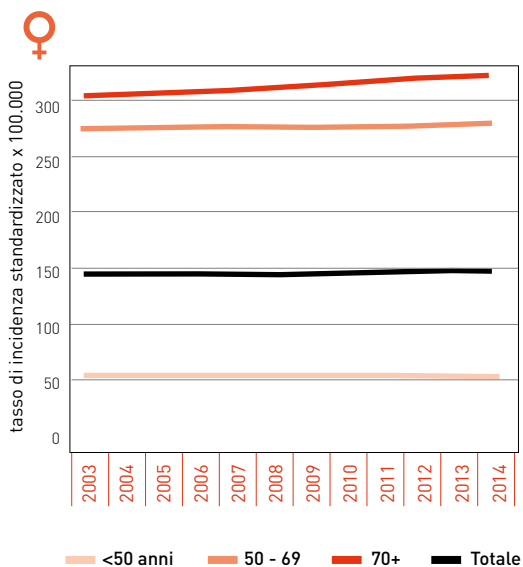


FIGURA 21. Tumore della mammella femminile. AIRTUM. Trend temporali di incidenza 2003-2014, per fascia di età. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

Prostata

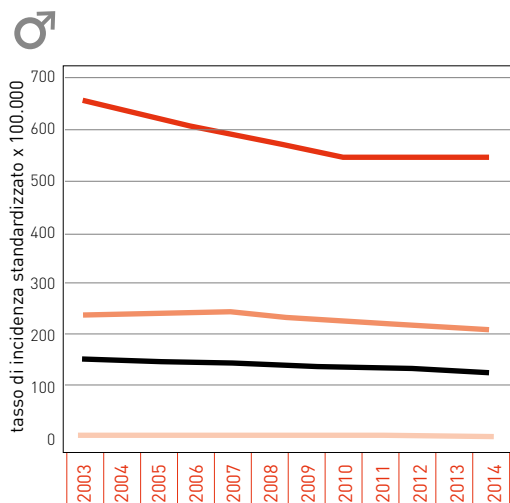


FIGURA 22. Tumore della prostata. AIRTUM. Trend temporali di incidenza 2003-2014, per fascia di età. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

Rene e vie urinarie

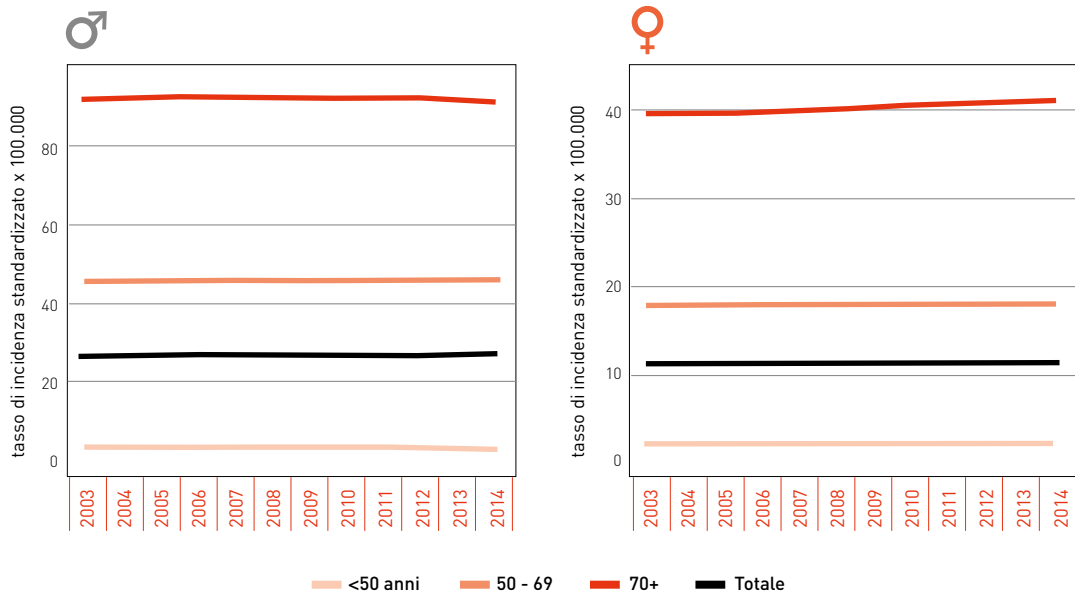


FIGURA 23. Tumore del rene e delle vie urinarie. AIRTUM. Trend temporali di incidenza 2003-2014, per fascia di età. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

Vescica

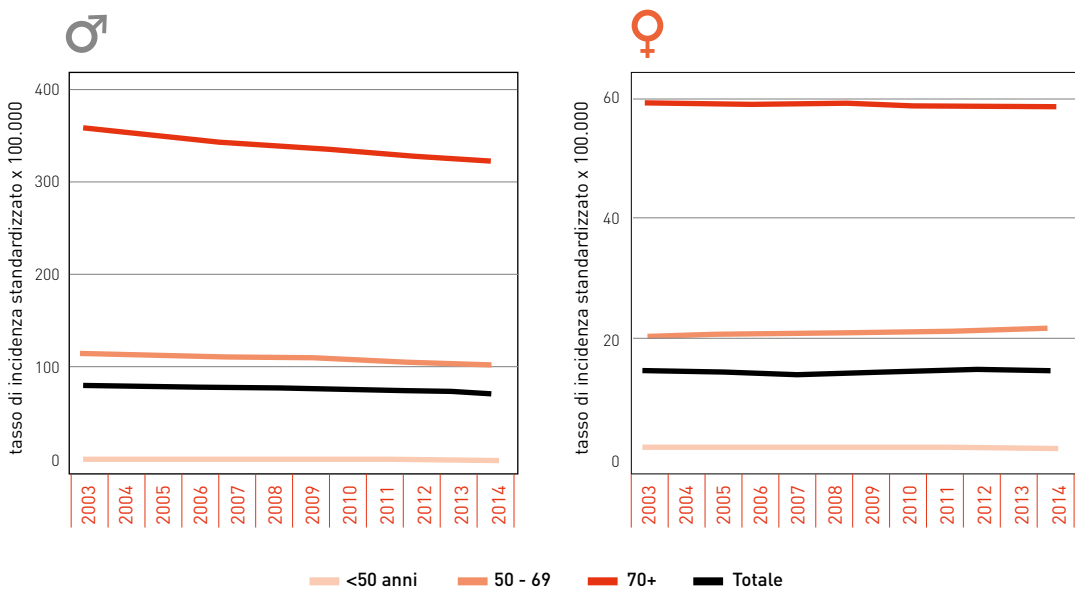


FIGURA 24. Tumore della vescica. AIRTUM. Trend temporali di incidenza 2003-2014, per fascia di età. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

Tiroide

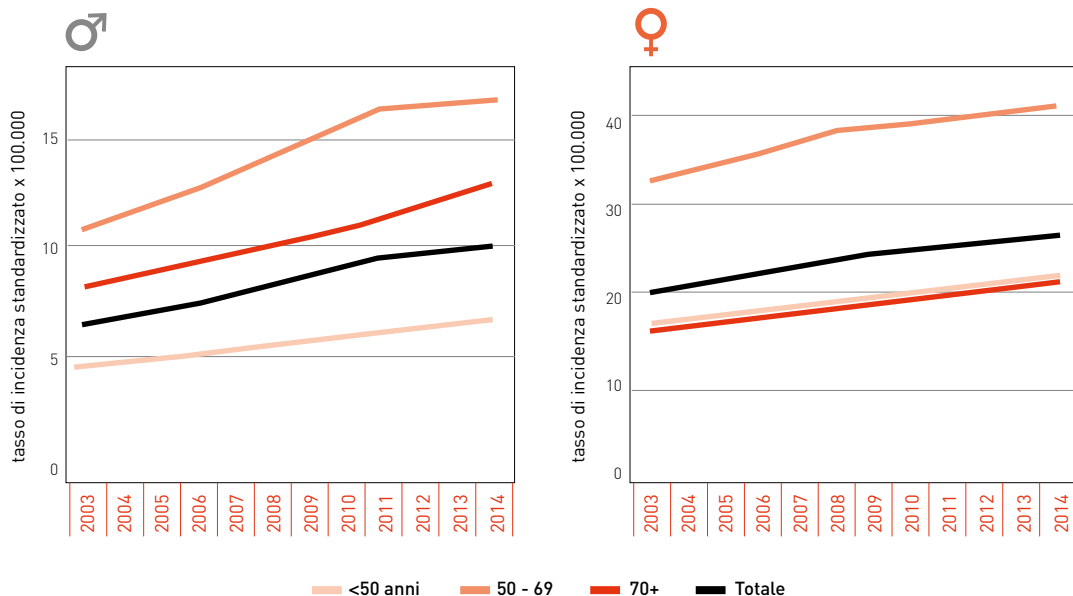


FIGURA 25. Tumore della tiroide. AIRTUM. Trend temporali di incidenza 2003-2014, per fascia di età. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

Linfoma non-Hodgkin

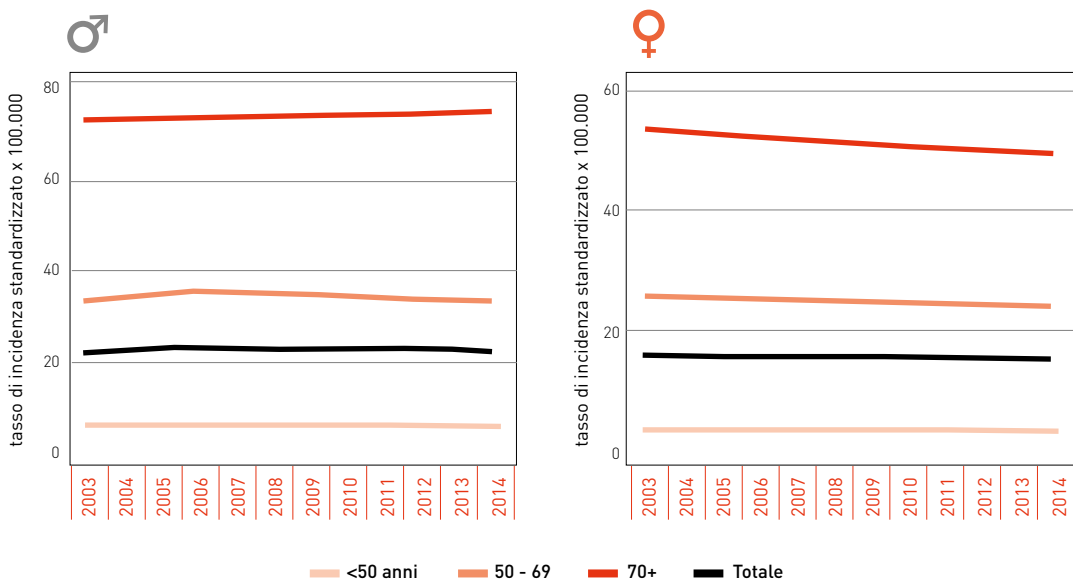


FIGURA 26. Linfoma non-Hodgkin. AIRTUM. Trend temporali di incidenza 2003-2014, per fascia di età. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

Mortalità

Durante il periodo 2003-2014 la *mortalità negli uomini* è diminuita significativamente in tutte le macro-aree tranne nel Sud e Isole, dove i tassi sono sostanzialmente invariati. In particolare in media su tutto il periodo nel Nord-Est, Centro e Nord-Ovest sono diminuiti rispettivamente di circa il 2,0%, 1,2% e 0,9% all'anno. Negli uomini di età inferiore ai 50 anni, i tassi sono diminuiti significativamente nel periodo 2009-2014 del 4,4% annuo. Nella classe di età 50-69 anni la diminuzione è stata significativa dell'1,7% annuo nel periodo 2003-2010. Negli uomini con almeno 70 anni la mortalità è calata dell'1,0% annuo in tutto il periodo.

Per quanto riguarda l'età, continua il calo della mortalità del tumore dello stomaco (-2,4% negli uomini e -2,7% nelle donne).^{Figura 27} In diminuzione la mortalità per tumore del colon-retto ma con forti variazioni legate all'età ed alla regione in virtù della diffusione dei programmi di screening. Negli uomini, nella classe di età 50-69 anni, la mortalità ha mostrato un andamento a tre fasi: il primo e il terzo periodo sono stati caratterizzati da un andamento stabile, mentre si è registrata una diminuzione dei tassi dell'1,9% annuo nel quinquennio 2005-2009. Continua il calo dei tumori del polmone, soprattutto nella classe 50-69 anni e della prostata, in tutte le classi di età.

Durante il periodo 2003-2014 la *mortalità nelle donne* è diminuita significativamente nel Nord-Ovest e nel Centro di circa lo 0,5% all'anno.^{Figure 28-40} Nel Nord-Est i tassi sono diminuiti significativamente dell'1,2% all'anno nel periodo 2003-2010, seguiti da una sostanziale stabilità. Nel Sud e Isole dopo una fase d'incremento significativo dal 2003 al 2007 dello 0,7%, si è registrata una diminuzione dello 0,5% annuo fino al 2014. In tutte le classi d'età si è registrata una diminuzione significativa della mortalità. Nelle donne di età inferiore ai 50 anni, i tassi sono diminuiti significativamente dal 2010 al 2014 del 4,0% annuo. Nella classe di età 50-69 anni e nelle almeno 70-enni dello 0,3% e dello 0,5% annuo per tutto il periodo. Nelle donne di età inferiore ai 50 anni, i tassi sono diminuiti significativamente dell'1,7% annuo, nella classe di età 50-69 anni dell'1,0%, nelle 70enni e oltre dello 0,8%. Aumenta la mortalità per tumore del polmone, soprattutto nelle ultracinquantenni.^{Figura 27} Per quanto riguarda la mammella, cala la mortalità in tutte le classi di età, soprattutto nelle donne con meno di 50 anni e cala anche la mortalità per tumore del colon-retto, per le stesse ragioni già esplicitate negli uomini.^{Figure 28-40}

Tutti i tumori (eccetto la cute)

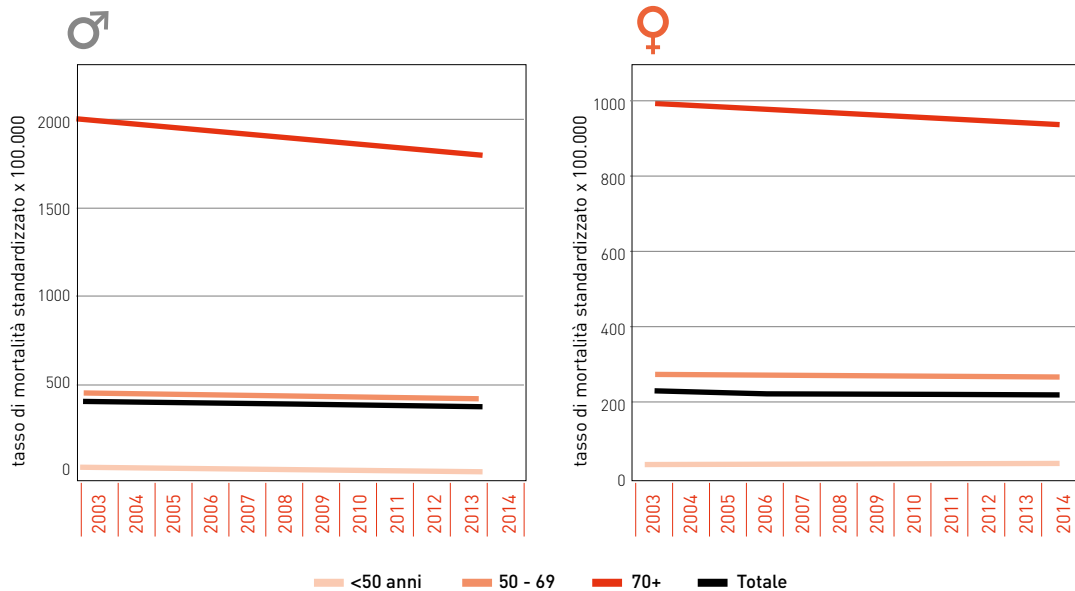


FIGURA 27. Tutti i tumori, esclusi i carcinomi della cute. AIRTUM. Trend temporali di mortalità 2003-2014, per fascia di età. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

Alte vie respiratorie e digestive (VADS)

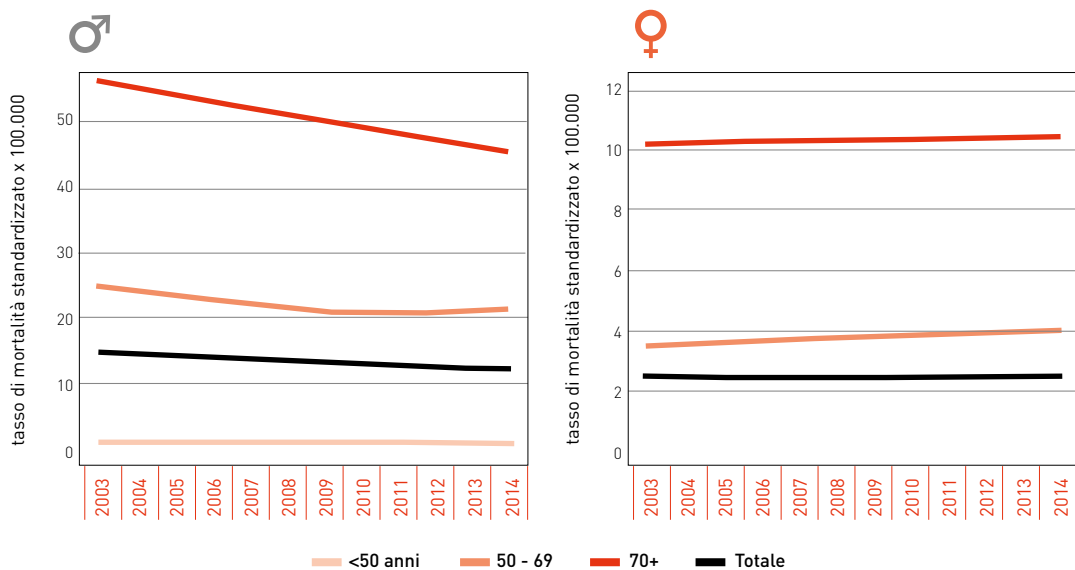


FIGURA 28. Tumori delle alte vie respiratorie e digestive. AIRTUM. Trend temporali di mortalità 2003-2014, per fascia di età. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

Stomaco

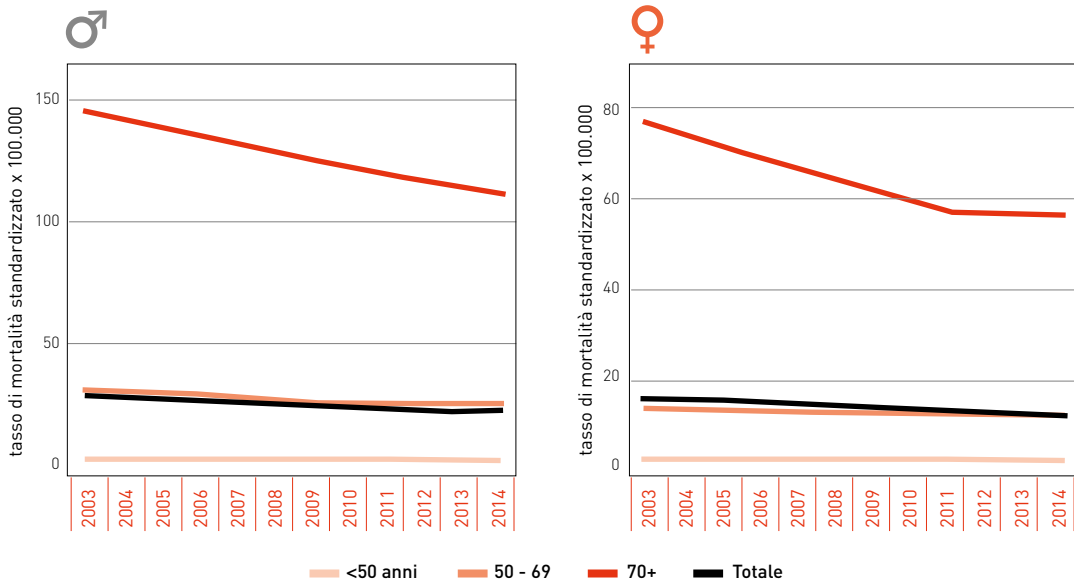


FIGURA 29. Tumore dello stomaco. AIRTUM. Trend temporali di mortalità 2003-2014, per fascia di età. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

Colon-retto

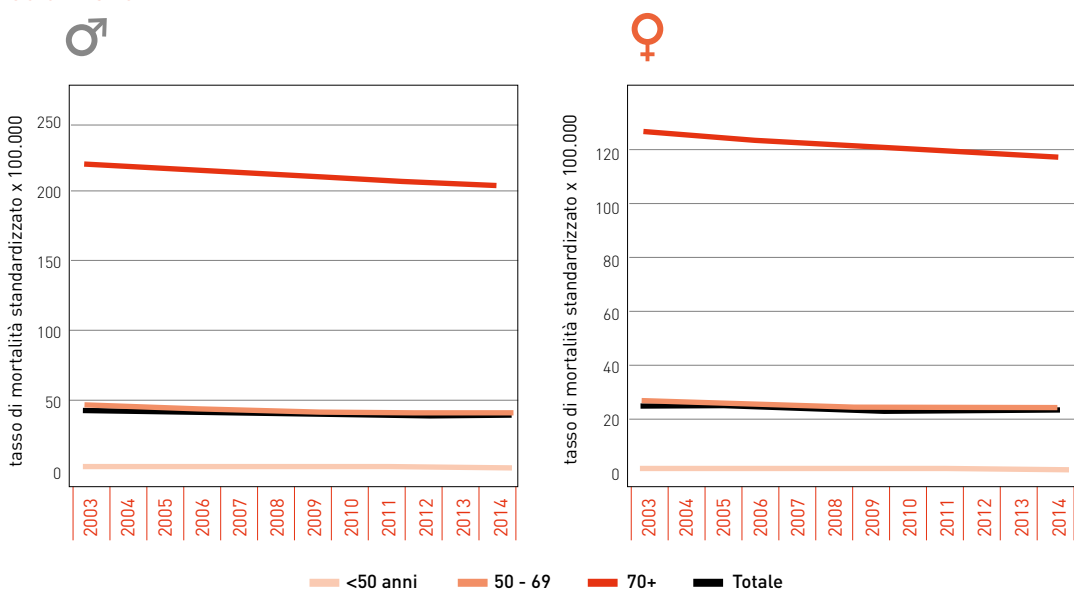


FIGURA 30. Tumore del colon-retto. AIRTUM. Trend temporali di mortalità 2003-2014, per fascia di età. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

Fegato

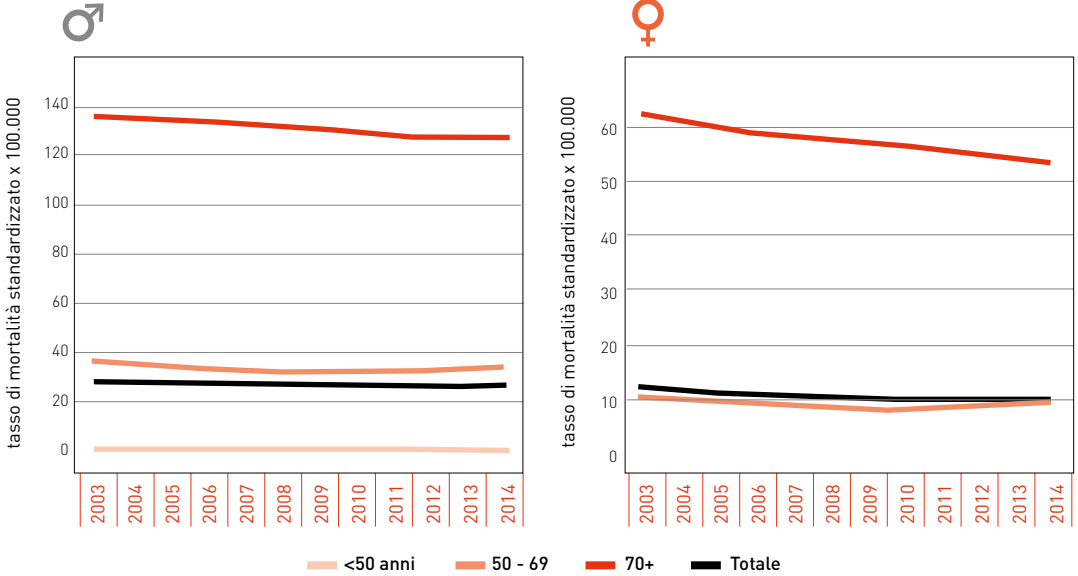


FIGURA 31. Tumore del fegato. AIRTUM. Trend temporali di mortalità 2003-2014, per fascia di età. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

Pancreas



FIGURA 32. Tumore del pancreas. AIRTUM. Trend temporali di mortalità 2003-2014, per fascia di età. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

Polmone

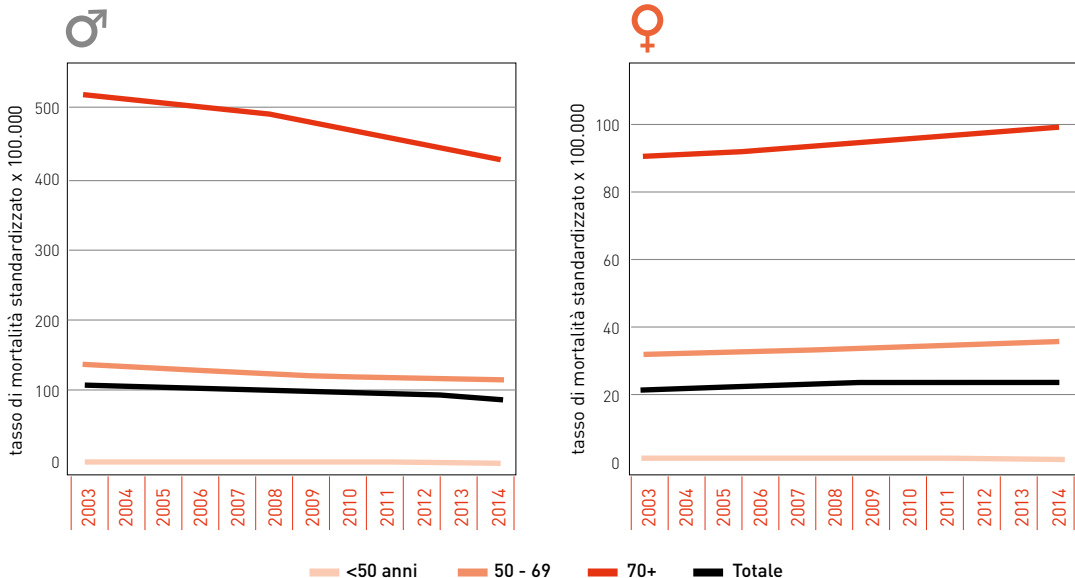


FIGURA 33. Tumore del polmone. AIRTUM. Trend temporali di mortalità 2003-2014, per fascia di età. Tassi standardizzati popolazione europea 2013.

Melanoma della cute

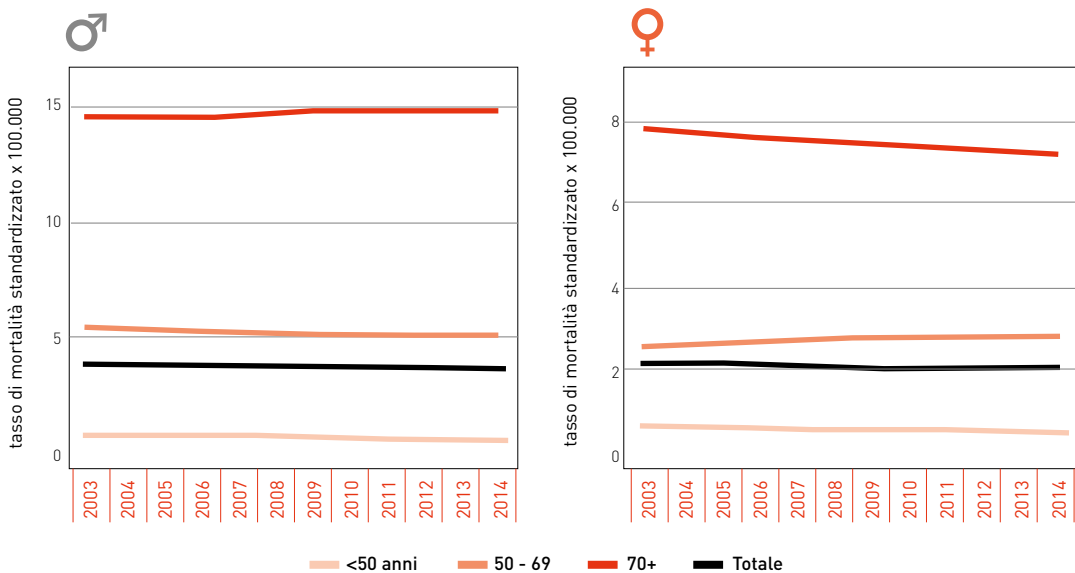
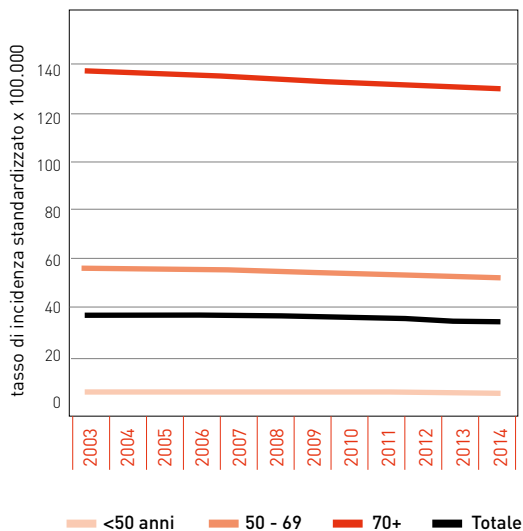


FIGURA 34. Cute (melanomi). AIRTUM. Trend temporali di mortalità 2003-2014, per fascia di età. Tassi standardizzati popolazione europea 2013.

Mammella



Prostata

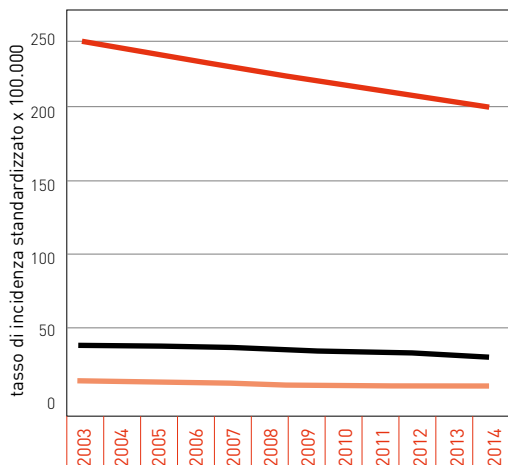


FIGURA 35. Tumore della mammella. AIRTUM. Trend temporali di mortalità 2003-2014, per fascia di età. Tassi standardizzati popolazione europea 2013.

FIGURA 36. Tumore della prostata. AIRTUM. Trend temporali di mortalità 2003-2014, per fascia di età. Tassi standardizzati popolazione europea 2013.

Rene e vie urinarie

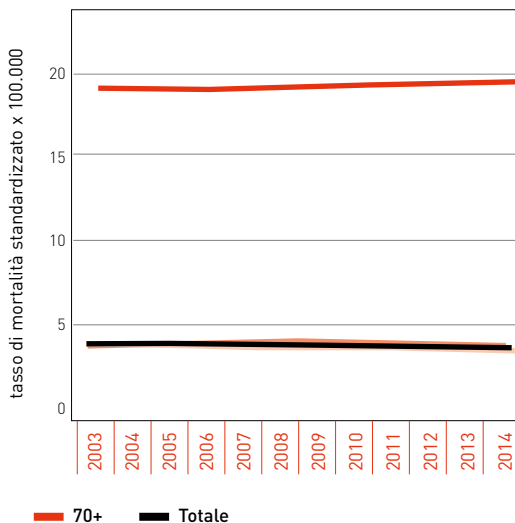
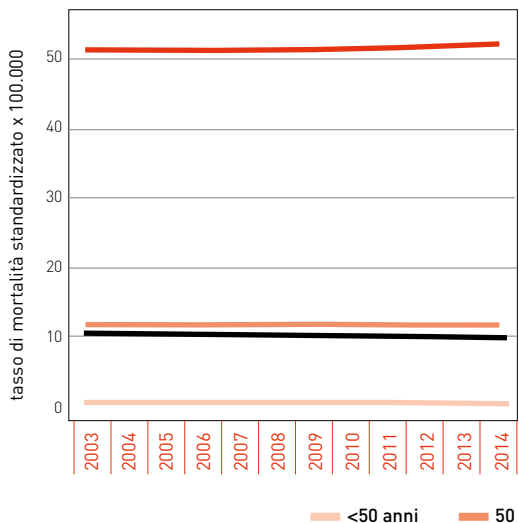


FIGURA 37. Tumore del rene e delle vie urinarie. AIRTUM. Trend temporali di mortalità 2003-2014, per fascia di età. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

Vescica

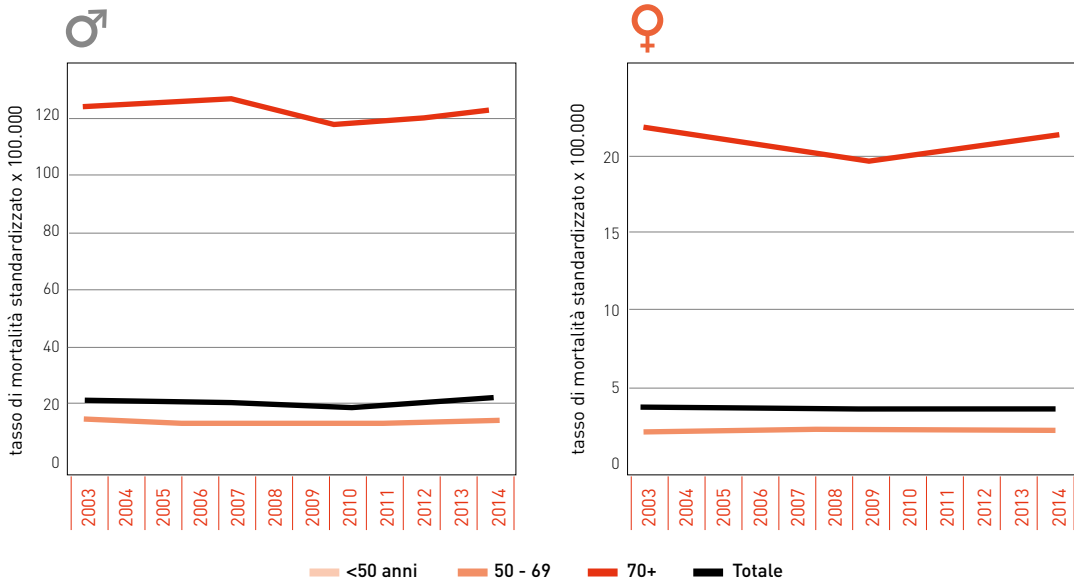


FIGURA 38. Tumore della vescica. AIRTUM. Trend temporali di mortalità 2003-2014, per fascia di età. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

Tiroide

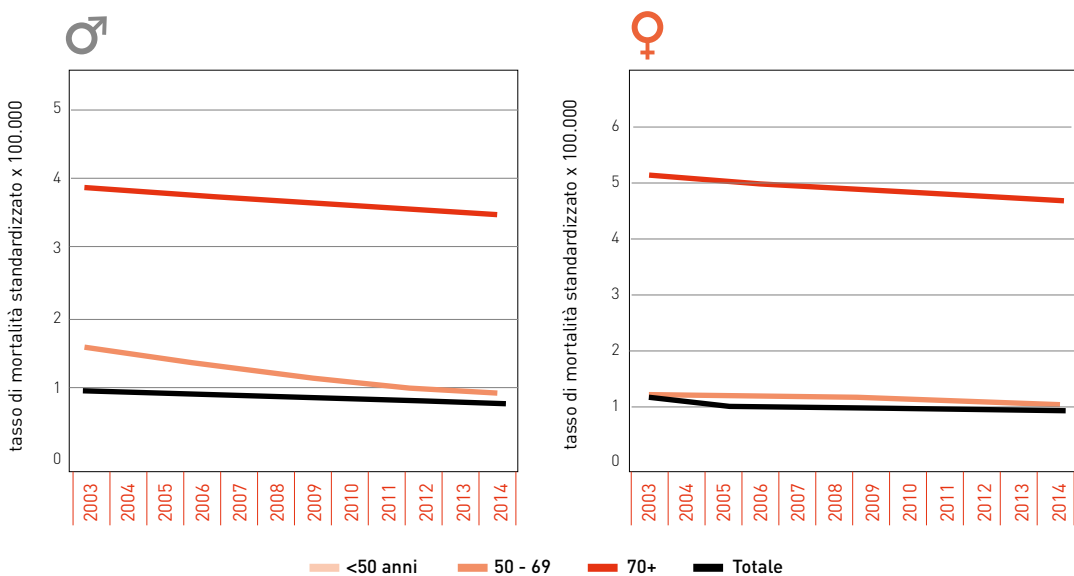
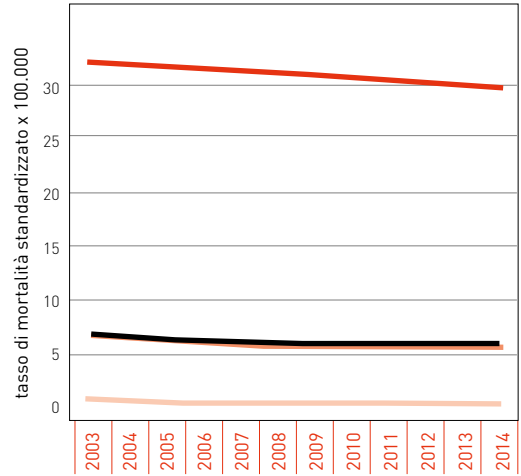
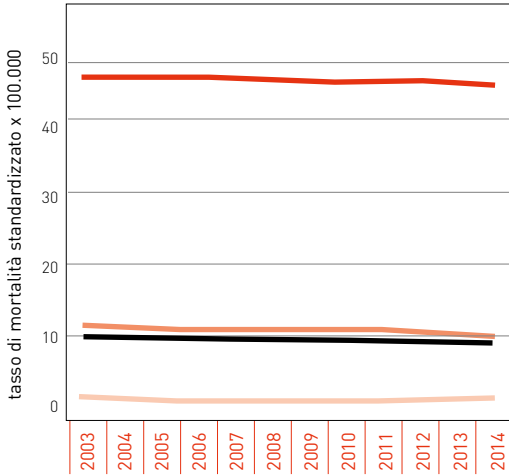


FIGURA 39. Tumore della tiroide. AIRTUM. Trend temporali di mortalità 2003-2014, per fascia di età. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

Linfomi non-Hodgkin



— <50 anni — 50 - 69 — 70+ — Totale

FIGURA 40. Linfomi non-Hodgkin. AIRTUM. Trend temporali di mortalità 2003-2014, per fascia di età. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

3 Dati regionali

Direttivo AIRTUM e AIRTUM Working Group

segreteria.airtum@inferenze.it

Incidenza

La rete dei Registri Tumori AIRTUM si è sviluppata molto sul territorio nazionale arrivando a coprire, con i registri accreditati, oltre il 70% della popolazione italiana. Le stime dei casi attesi, così come sono fornite per l'Italia, sono altrettanto importanti per le singole regioni perché su questi ordini di grandezza vanno dimensionati i servizi diagnostici e terapeutici. La metodica che AIRTUM ha già sperimentato in edizioni precedenti è stata applicata anche per questo volume per estendere la disponibilità di stime sui nuovi casi attesi nel 2019 anche per il livello regionale.

Nelle Tabelle 25 e 26 sono presentate per ciascuna Regione, per alcuni dei principali tumori e per il totale dei tumori (esclusi gli epitelomi) e per i due sessi, le numerosità dei nuovi casi attesi nel 2019 e relativi tassi standardizzati di incidenza.

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

Le stime presentate nella Tabella 25 sono prodotte assumendo che nel breve periodo gli andamenti dei principali indicatori epidemiologici, sui quali sono basate, rimangano invariati. Nella maggior parte dei casi è ragionevole pensare che questo accada. Ad esempio, considerata la passata e attuale prevalenza di fumatori nei due sessi, è ragionevole pensare che la frequenza delle diagnosi di tumore del polmone prosegua, a parità d'età, nella sua diminuzione tra gli uomini e nel suo incremento tra le donne, come si evidenzia anche a livello nazionale. Tuttavia è necessario considerare che alcuni eventi potrebbero modificare anche di molto il numero delle nuove diagnosi: l'introduzione e la diffusione di nuovi test diagnostici o l'attivazione di programmi di screening organizzati e il conseguente aumento del numero di diagnosi di casi prevalenti asintomatici. La Tabella 25 mostra come il carico di nuovi casi di tumore cambi, anche sostanzialmente, da Regione a Regione e da tumore a tumore passando dalle unità alle migliaia.

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

La dimensione della popolazione è quindi il primo punto da considerare nella programmazione sanitaria per la ricerca del miglior equilibrio fra diritto a un'assistenza in prossimità alla propria residenza, che possa garantire un'equità d'accesso e casisti-

		Stomaco		Colon-retto		Polmone	
		M	F	M	F	M	F
NORD	Emilia Romagna	800	500	2000	1600	2250	1350
	Friuli Venezia Giulia	250	200	900	600	600	350
	Liguria	250	150	950	800	1050	500
	Lombardia	1600	1000	4100	3000	5000	2800
	Piemonte	650	450	2200	1800	2700	1100
	Trentino Alto Adige	150	100	500	400	450	200
	Valle d'Aosta	<50	<50	<50	<50	60	<50
	Veneto	600	400	2100	1800	2050	1000
CENTRO	Lazio	750	450	2700	2500	3000	1150
	Marche	250	200	650	500	700	300
	Toscana	650	600	2000	1600	1800	850
	Umbria	200	150	450	400	450	200
SUD	Abruzzo	150	100	600	500	700	300
	Basilicata	100	50	250	200	260	50
	Calabria	250	200	800	600	850	150
	Campania	600	450	2200	1600	3000	1100
	Molise	<50	<50	150	100	200	60
	Puglia	450	330	1800	1100	1650	510
	Sardegna	200	200	1000	500	700	200
	Sicilia	450	250	2100	1850	2100	950

TABELLA 25. Numero di nuovi tumori stimati per l'anno 2019 nelle singole Regioni italiane per le principali sedi tumorali, per il totale (esclusi gli epitelomi) e per sesso

che cliniche di volume adeguato a garantire un'attività qualificata. Una revisione sistematica della letteratura ha evidenziato ad esempio una relazione fra volume di attività e mortalità a 30 giorni per la chirurgia di diverse sedi tumorali. Come ampiamente descritto anche in questo volume, un altro aspetto che influisce in modo rilevante sulla frequenza dei tumori è la composizione per età della popolazione. Nella Tabella 26 sono descritti infatti i tassi di incidenza, standardizzati sulla popolazione europea, nelle diverse regioni italiane.

Cute (melanomi)		Mammella	Utero cervice	Prostata	Vescica		Tutti (no cute)	
M	F	F	F	M	M	F	M	F
750	550	4500	200	2800	1800	500	15000	14500
200	150	1450	70	1000	400	100	4800	4300
250	160	1650	100	1200	900	200	6300	5600
1100	1000	10000	550	6400	3300	1000	30000	30000
550	500	4400	250	3300	2300	500	16000	14000
180	150	1000	<50	800	300	100	3700	3000
<50	<50	150	<50	100	50	<50	400	300
650	650	4900	250	3500	1800	480	17000	15000
650	470	4600	250	2800	2000	530	17500	17000
200	150	1300	70	900	550	110	6000	4800
600	500	3500	210	2900	1800	450	12900	12000
150	150	800	<50	750	400	100	3500	2900
110	100	1000	50	700	650	140	4800	3500
<50	<50	380	<50	400	200	<50	1700	1400
110	120	1300	<50	1100	650	120	5600	4500
600	500	4050	250	3000	2600	450	17500	15000
<50	<50	250	<50	150	150	<50	1300	700
350	250	3200	200	2300	1600	280	12000	9500
60	50	1300	<50	1000	500	120	6000	4200
250	250	3800	180	2100	2000	450	14000	13000

In quali regioni ci si ammala di più in Italia

Negli uomini i tassi di incidenza più elevati in Italia si registrano in Friuli Venezia Giulia (716 casi per 100.000 abitanti) e in Umbria (688 casi per 100.000 abitanti) (tabella 26) mentre l'incidenza più bassa si registra in Calabria (559 casi per 100.000 abitanti). Nelle donne l'incidenza più alta si registra in Friuli Venezia Giulia (562 casi per 100.000) e Lombardia (535 per 100.000) mentre i valori più bassi si registrano in Calabria (408 casi per 100.000).

Il tumore della mammella presenta il tasso più elevato in Friuli (204 casi per

		Stomaco		Colon-retto		Polmone	
		M	F	M	F	M	F
NORD	Emilia Romagna	30,1	13,8	73,9	49,8	85,6	49,2
	Friuli Venezia Giulia	34,4	18,8	126,6	70,9	82,4	48,4
	Liguria	22,6	10,6	94,6	61,5	106,9	41,8
	Lombardia	28,1	14,2	67,0	43,3	93,7	50,2
	Piemonte	22,3	12,0	82,9	61,5	101,6	38,1
	Trentino Alto Adige	23,3	9,8	82,8	55,2	77,9	28,4
	Valle d Aosta	19,4	15,5	64,5	46,7	87,5	32,1
	Veneto	20,8	10,3	78,1	53,9	73,7	29,1
CENTRO	Lazio	23,6	13,7	88,5	65,8	90,8	34,2
	Marche	26,4	16,8	87,2	63,5	90,1	34,0
	Toscana	27,9	20,6	86,7	61,4	90,2	34,7
	Umbria	35,6	18,3	82,5	57,1	84,8	29,8
SUD	Abruzzo	17,8	9,9	83,9	55,9	93,7	35,9
	Basilicata	29,6	17,0	80,0	47,7	79,2	15,9
	Calabria	21,1	14,6	79,2	48,5	87,4	15,2
	Campania	22,0	13,0	82,8	50,9	112,3	37,6
	Molise	17,8	9,9	83,9	55,9	93,7	35,9
	Puglia	21,3	12,2	81,0	45,8	76,2	21,8
	Sardegna	20,6	13,4	113,0	36,6	81,0	19,7
	Sicilia	16,3	7,2	84,6	59,5	81,2	34,7

TABELLA 26. Tassi di incidenza standardizzati sulla nuova popolazione Europea (2013) stimati per l'anno 2019 nelle singole Regioni italiane per le principali sedi tumorali e per il totale (esclusi gli epitelomi) e per sesso

100.000 abitanti) ed il tasso più basso in Calabria (124 casi per 100.000 abitanti). I tumori del polmone mostrano l'incidenza più elevata negli uomini in Campania (112 casi per 100.000 abitanti) ma nelle donne è la Lombardia a far registrare l'incidenza più alta d'Italia (50 casi per 100.000 abitanti). Il tumore della prostata mostra l'incidenza più alta in Valle d'Aosta (159 casi per 100.000 abitanti) e la più bassa in Sicilia (86 casi per 100.000 abitanti). Per quanto riguarda i tumori del colon-retto l'incidenza più elevata si registra in Friuli Venezia Giulia sia negli uomini (127 casi per 100.000) che nelle donne (71 casi per 100.000) mentre la più bassa si registra in Valle d'Aosta negli uomini (65 casi per 100.000) e in Sardegna nelle donne (37 casi per 100.000).

Cute (melanomi)		Mammella	Utero cervice	Prostata	Vescica		Tutti (no cute)	
M	F	F	F	M	M	F	M	F
32,6	21,2	178,6	9,1	117,7	66,5	19,2	617	529
30,5	23,0	203,9	9,6	152,9	57,0	12,4	716	562
26,6	19,4	174,3	11,4	127,5	87,1	16,2	633	527
21,5	19,7	188,1	10,7	125,4	62,6	14,3	610	535
23,3	20,6	174,2	9,8	128,0	89,8	15,4	633	519
31,6	26,8	169,2	7,2	155,1	57,7	12,9	672	490
18,7	27,8	191,2	9,5	159,4	74,1	14,5	619	421
26,8	24,5	185,0	8,4	133,7	64,6	14,5	617	532
21,9	14,5	158,1	7,3	97,1	67,9	13,4	567	505
26,5	19,2	163,1	8,5	115,1	72,7	14,9	604	511
32,3	25,8	172,5	11,3	136,2	78,3	18,0	643	524
32,6	25,5	159,3	8,4	147,8	79,2	15,6	688	514
17,1	11,8	144,8	8,4	93,7	87,0	16,2	622	466
12,6	10,1	131,1	7,5	123,7	70,2	9,0	575	425
11,7	12,4	124,3	4,8	109,9	59,6	9,6	559	408
23,3	15,3	140,5	9,3	109,5	97,0	13,9	666	503
17,1	11,8	144,8	8,4	93,7	87,0	16,2	622	466
16,1	11,4	150,8	8,0	111,2	77,3	9,8	580	434
6,3	3,1	151,7	3,4	97,2	53,6	11,9	652	437
10,3	8,6	148,7	7,6	86,2	79,2	14,4	571	488

Mortalità

Oltre ai dati stimati sull'incidenza oncologica regionale sono di seguito presentati i dati di mortalità per l'anno 2016 a fonte Istat. ^{Tabella 27}

Anche per la mortalità, così come per la sopravvivenza, è necessario considerare, per quantificare il numero dei deceduti, l'entità della popolazione residente in ciascuna Regione e la quota di anziani. Inoltre, la mortalità è anche legata al numero di casi

		Stomaco		Colon-retto		Polmone	
		M	F	M	F	M	F
NORD	Bolzano	41	25	98	65	152	64
	Emilia Romagna	439	360	695	757	1844	876
	Friuli Venezia Giulia	135	87	252	194	472	250
	Liguria	130	91	365	303	750	345
	Lombardia	1023	713	1609	1342	4052	1809
	Piemonte	389	253	911	803	1923	834
	Trento	35	40	96	84	165	78
	Valle d'Aosta	9	9	15	19	50	31
	Veneto	375	255	851	635	1793	757
CENTRO	Lazio	508	362	1040	927	2477	1270
	Marche	190	155	342	248	539	224
	Toscana	451	312	616	617	1655	750
	Umbria	118	82	174	150	363	139
SUD	Abruzzo	125	99	276	182	508	154
	Basilicata	62	32	87	80	181	35
	Calabria	190	128	375	257	585	137
	Campania	470	326	906	716	2356	790
	Molise	43	22	54	40	111	23
	Puglia	279	172	644	506	1440	366
	Sardegna	105	60	357	256	662	216
	Sicilia	322	226	846	716	1880	582

TABELLA 27. Mortalità per regione (dati ISTAT 2016)

incidenti e alla loro sopravvivenza. È necessario sottolineare che i decessi che sono avvenuti nel 2016 sono il portato di un mix disomogeneo di storie di malattia, ad esempio per alcuni tumori ad alta letalità la diagnosi può essere avvenuta nel corso dello stesso anno del decesso. Per la gran parte dei tumori i deceduti in un anno rappresentano la somma di storie cliniche iniziate in epoche anche molto diverse e quindi rappresentano il risultato di percorsi diagnostici e terapeutici non comparabili.

Melanoma		Mammella	Cervice uterina	Prostata	Vescica		Tumori		Tumori Maligni	
M	F	F	F	M	M	F	M	F	M	F
8	11	88	4	60	27	8	705	560	676	537
102	57	958	43	547	348	118	7647	6614	7205	6175
36	18	306	19	173	82	33	2342	1985	2196	1871
44	31	393	21	248	167	31	3203	2641	3011	2481
238	127	2315	99	1 036	682	210	16968	14142	16200	13452
95	81	1122	50	646	419	113	8086	6717	7714	6426
11	5	95	1	76	41	15	843	667	791	626
2	5	20	4	16	9	4	221	189	210	183
104	59	1 013	35	513	249	97	7814	6288	7330	5870
131	79	1 107	60	714	532	123	9426	7693	8952	7285
36	27	328	9	182	126	28	2652	2084	2517	1957
92	54	732	35	504	372	98	6762	5417	6459	5164
26	17	2	4	124	59	24	1530	1293	1466	1223
25	11	209	18	149	114	28	2121	1485	2017	1395
7	6	89	5	68	50	12	836	603	783	568
18	19	339	6	243	136	29	2849	1973	2691	1858
91	58	995	30	681	495	146	8597	6217	8306	5917
10	6	44	1	42	24	8	514	329	485	304
85	40	866	29	535	372	78	6105	4583	5767	4299
27	12	411	11	225	137	43	2949	2120	2811	2012
72	39	952	20	733	426	100	7426	5592	7122	5290

Sopravvivenza

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

La sopravvivenza più alta in Italia si registra per gli uomini in Valle D'Aosta (61%) ed Emilia Romagna (56%) e per le donne in Emilia Romagna e Toscana (65%). L'Emilia Romagna e la Toscana mostrano la miglior sopravvivenza in Italia per il tumore

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

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

* dato regionale non disponibile.

del colon-retto (69%), mammella (89%) e polmone (18% insieme alla Lombardia). Il Friuli mostra la miglior sopravvivenza per il tumore della prostata (95%) e del testicolo (98%), mentre l'Umbria mostra i valori più elevati di sopravvivenza per stomaco (37%) e cervice (76%). La Lombardia mostra i valori più elevati per utero corpo (80%, insieme alla Calabria) e fegato (23%). La sopravvivenza più elevata per il melanoma si registra in Trentino Alto Adige (92%), Piemonte e Veneto (90%). La Sardegna mostra la miglior sopravvivenza per la tiroide (97%) mentre la Puglia mostra la miglior sopravvivenza per le leucemie (53%).

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

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

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

Trend regionali

In questo paragrafo sono presentati i trend di incidenza e mortalità delle principali neoplasie in Italia registrate nel periodo 2003-2014, per singole regioni. Rispetto agli anni precedenti non sono presentate proiezioni al 2019 ma solo i dati realmente osservati e registrati (Figure 41-56).

I trend per regione, mostrati in questo volume per la prima volta, mostrano cosa sta accadendo effettivamente nelle regioni italiane dove per molto tempo si pensava che i tumori fossero presenti prevalentemente nelle regioni del Nord. Questo è stato vero per molti anni ma la diffusione degli screening (soprattutto al Nord) e la riduzione di fattori protettivi (soprattutto al Sud) stanno producendo effetti interessanti per chi si occupa di cura e programmazione.

La classificazione dei casi, divisi per regione, non permetterebbe proiezioni veritiere al 2019 perché i gruppi conterebbero numeri troppi piccoli per fornire stime corrette.

L'analisi degli andamenti temporali per singole regioni rappresenta uno strumento di grande importanza in sanità pubblica perché permette di valutare gli effetti degli interventi sanitari intrapresi a livello di popolazione, dell'introduzione di nuove terapie, di nuovi strumenti e interventi diagnostici e anche dei cambiamenti negli stili di vita e nelle esposizioni di tipo ambientale.

Una riduzione dell'incidenza è un indicatore positivo, segno della minor esposizione a fattori cancerogeni o dell'effetto dell'introduzione di programmi diagnostici in grado di identificare lesioni precoci. Una riduzione della mortalità è un fenomeno anch'esso sempre positivo, perché dovuto sia ad un calo del numero dei soggetti che si ammalano (come per il tumore del polmone negli uomini) sia alla disponibilità di cure sempre più efficaci (come per il tumore della mammella metastatico e il melanoma).

Un aumento dell'incidenza non è sempre un segnale allarmante. Lo è quando dovuto a un'augmentata esposizione ai fattori causali, come sta avvenendo per il tumore del polmone nelle donne, correlato all'estensione del fumo di tabacco tra le donne. Non è invece un dato negativo se causato da un'anticipazione diagnostica, come accaduto in seguito all'introduzione di screening organizzati (screening cervicale, mammografia, ricerca del sangue occulto nelle feci). In questo caso l'aumento dell'incidenza rappresenta un'anticipazione della diagnosi di forme tumorali che naturalmente avrebbero dato segni clinici in tempi successivi.

Un aumento della mortalità, al contrario, è sempre un evento sanitario negativo dovuto all'aumento dei soggetti che si ammalano in assenza di un miglioramento nelle terapie disponibili.

Grazie all'attuale estensione della registrazione dei tumori in Italia (oltre il 70% della popolazione coperta), è stato possibile effettuare confronti degli andamenti temporali dell'incidenza e della mortalità tra le diverse regioni italiane e per le principali neoplasie (mammella, prostata, colon-retto e polmone).

Incidenza per regione

Negli uomini sono soprattutto le regioni del Nord che mostrano il calo più importante (-2,3% annuo in Emilia-Romagna, -2% in Trentino, -1,6 in Liguria e -1,5% in Veneto), più lieve il calo nelle regioni del Centro (-0,7%) e ancora più lieve nelle regioni

del Sud (-0,4%). Al Sud l'incidenza per tutti i tumori cala lievemente in Campania ed in Sicilia, ma è stabile in Puglia ed in Calabria.

Nelle donne il calo appare più modesto^{Figure 41-56} ed interessa in particolare l'Alto Adige (-0,6% annuo) e la Lombardia (-0,5%). Le regioni del Sud invece mostrano un lieve aumento dell'incidenza: in particolare la Puglia (+0,7% annuo) e la Sardegna (+1,2%).

Mammella. Il tumore della mammella presenta un lieve aumento dell'incidenza^{Figure 41-56} in Italia (+0,3%) soprattutto nelle aree del centro-Nord per l'estensione dei programmi di screening e della popolazione target (da 50-69 anni a 45-74 anni). Nelle aree del Sud il tumore della mammella aumenta in maniera significativa in Sicilia, Sardegna e Campania.

Prostata. Il tumore della prostata mostra un netto calo dell'incidenza in Italia (-1,4% annuo) legato soprattutto al minor utilizzo del PSA come test di screening. L'incidenza cala in tutte le regioni, in maniera significativa in Friuli (-8,3%), Liguria (-4%), Alto Adige (-4,7%) e Sardegna (-3,8%).

Colon-retto. Dopo l'introduzione dello screening del colon-retto su scala nazionale, l'incidenza di questi tumori appare in forte calo in Italia sia negli uomini (-1,3%) che nelle donne (-1,1%). Negli uomini il calo più evidente appare in Emilia-Romagna (-8,8%), Umbria (-5,9%) e Toscana (-4,1%). Nelle donne l'incidenza cala in Emilia-Romagna (-4%), Lombardia (-3%) e Alto Adige (-2,5%). Solo il Sud mostra una inversione di tendenza con valori stabili o in lieve aumento in Sardegna, Sicilia, Puglia e Campania (ma solo nelle donne).

Polmone. Il tumore del polmone mostra un trend in calo negli uomini (-1,6%) ed in aumento nelle donne (+2,2%). Negli uomini il calo più evidente si osserva nelle regioni del Nord-ovest (-1,8%), del Nord-est (negli ultimi anni -3,4%) e nelle regioni del Centro (-1,3%); anche al Sud i valori sono in diminuzione, eccetto che in Calabria. Nelle donne il tumore del polmone mostra un trend in crescita in pressoché tutte le regioni italiane con valori significativi per Umbria (+3,2% annuo), Sicilia (+3,1%), Alto Adige (+2,9%), Lombardia (+2,6%), Sardegna (+2,2%) e Piemonte (+1,5%).

Mortalità per regione

La mortalità appare in calo in Italia in maniera significativa sia negli uomini (-0,9%) che nelle donne (-0,5%). Cala la mortalità per tumore dello stomaco (-2,4% negli uomini e -2,7% nelle donne), tranne che nelle regioni del Sud dove per gli uomini la mortalità è stabile. In diminuzione anche la mortalità per il tumore del colon-retto in Italia (-0,7% negli uomini e -0,9% nelle donne) e nelle regioni del centro-Nord dove molto alta è l'adesione agli screening oncologici; nelle regioni del Sud la mortalità appare stabile.

La mortalità per tumore del polmone cala in Italia negli uomini (-1,6%), soprattutto nelle regioni del Centro Nord, ma appare stabile nelle regioni del Sud. Nelle donne la mortalità è in aumento (+1%) in tutte le regioni d'Italia.

Cala la mortalità per tumore della mammella femminile (-0,6%) soprattutto nelle regioni del Nord-est, stabile nelle altre regioni d'Italia. In calo anche la mortalità per tumore della prostata (-1,9%) nelle regioni del centro-Nord^{Figure 41-56} mentre appare stabile nelle regioni del Sud.^{Figure 41-56}

Popolazione residente per regione e partecipazione ai programmi di screening

Come già detto in precedenza un determinante importante da tenere in considerazione nei dati di incidenza, sopravvivenza e prevalenza è la struttura per età della popolazione sia in termini di numero di residenti che di popolazione anziana che di soggetti stranieri. Nella Tabella 29 è indicato che è la Lombardia la Regione più popolata d'Italia con oltre 10 milioni di residenti mentre la meno popolata è la Valle D'Aosta con 126 mila residenti. Un altro aspetto che influisce in modo rilevante sulla frequenza dei tumori è la composizione per età della popolazione, in particolare la quota di soggetti anziani nei quali l'incidenza dei tumori è generalmente più elevata. La percentuale dei soggetti 65+ anni varia molto in Italia, passando dal 18,5% della Campania al 28,4% della Liguria. Anche l'aspettativa di vita mostra una certa variabilità regionale passando, negli uomini, da 81,8 anni dell'Umbria al 79,2 della Campania. Nelle donne l'aspettativa di vita più elevata si registra nelle Marche (85,9), la più bassa in Campania (83,7).

Anche la percentuale di stranieri residenti mostra un'ampia variabilità con un range che va dal 12% in Emilia Romagna al 3,3% di Puglia e Sardegna.

Nella Tabella 29, infine, vengono riportati i valori percentuali dell'adesione agli screening oncologici come riportato dalla sorveglianza PASSI nel periodo 2014-2017, in particolare sono riportate le percentuali di soggetti che hanno dichiarato di aver effettuato un esame di screening negli ultimi due anni sia all'interno di programmi organizzati (in) che privatamente (out). Per il colon-retto, è la Lombardia a presentare la quota più elevata di adesioni a screening organizzati (66,7% in riferimento alle sole province di Milano, Bergamo, Pavia e Varese), seguita da Veneto e Friuli Venezia Giulia (oltre 65%). Per la mammella è l'Emilia Romagna a mostrare l'adesione più elevata (77%) seguita da Toscana e Lombardia, mentre per la cervice è la Valle D'Aosta (77,3%) a presentare l'adesione più elevata seguita da Toscana, Emilia Romagna e Friuli Venezia Giulia.

	Residenti*	% 65+	Attesa di vita in anni		% stranieri residenti	Screening***					
			M	F		% cervice		% colon-retto		% mammella	
						in	out	in	out	in	out
Piemonte	4.375.865	25,3	80,3	84,9	9,7	63,9	20,4	nd	nd	64	10
Val d'Aosta	126.202	23,5	79,5	84,8	6,4	77,3	8,2	63,6	3,7	73,3	6,5
Liguria	1.067.648	28,4	80,4	84,9	11,5	34,7	53	40,2	8,4	60,9	23,4
Lombardia	10.036.258	22,4	81,3	85,7	8,9	25,5	56,7	66,7	3,9	68,6	14,3
Trentino Alto Adige**	1.215.538	20,6	81,8	86	9,9	48/58	40/26	48/67	11/6	61/79	15/10
Veneto	4.905.037	22,6	81,5	85,8	8,8	57,9	31,3	65,9	5,9	66,3	19,6
Friuli Venezia Giulia	1.556.981	25,9	80,7	85,3	9,1	65,5	23,6	65,2	4,9	70,1	15,3
Emilia Romagna	4.452.629	23,8	81,4	85,5	12,0	66,5	23,3	64	4,9	77	9,9
Toscana	3.736.968	25,2	81,5	85,6	10,9	67,1	18,3	58,9	4,3	69,9	9,3
Umbria	884.640	25,2	81,8	85,8	10,8	65,5	20,3	53	6,6	67,4	12
Marche	1.531.753	24,5	81,6	85,9	8,9	58,1	22,9	47	11	55,7	25,2
Lazio	5.896.693	21,4	81	85,1	11,5	32	51,4	21,6	12,6	47,5	31,4
Abruzzo	1.315.196	23,6	80,8	85,3	7,7	40,3	32,6	20,3	14,1	41,9	22
Molise	308.493	24,2	80,1	85,4	4,5	28,5	46,9	43,3	14	52,2	24,6
Campania	5.826.860	18,5	79,2	83,7	4,4	20,1	42,7	13,3	9,7	21,3	27,3
Puglia	4.048.242	21,7	81	85,1	3,3	28,7	42,6	4,6	7,3	32,9	33
Basilicata	567.118	22,6	80,1	85,2	4,0	57,3	5,9	35,5	2,8	69	5,5
Calabria	1.956.687	21,2	80,3	84,7	5,5	37,6	21,8	5,6	7,7	33,4	21
Sicilia	5.026.989	20,8	79,9	84	3,8	42,06	26,8	22,9	5,7	46,9	12,4
Sardegna	1.648.176	23,2	80,5	85,5	3,3	57	17,9	34,6	6,4	52,6	16,9

TABELLA 29. Per ciascuna Regione sono indicati: il numero di residenti, l'indice di vecchiaia, la speranza di vita alla nascita per maschi e femmine, il numero percentuale di stranieri residenti (da: <https://demo.istat.it/>), e la percentuale di soggetti che hanno riferito di aver effettuato un esame di screening all'interno (In) o all'esterno (Out) di un programma di screening (da: <https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/>)

*demo.Istat 2018

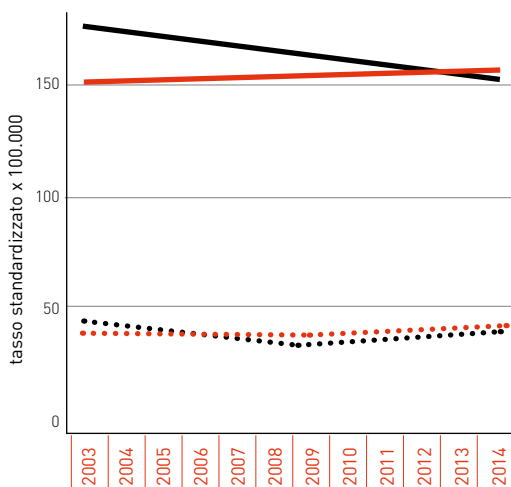
**Provincia di Bz e provincia di TN

***Indicatori Passi 2014-2017

PIEMONTE – VALLE D'AOSTA

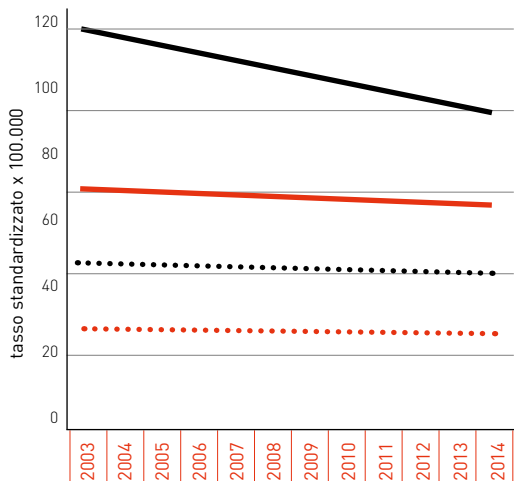


Mammella e prostata



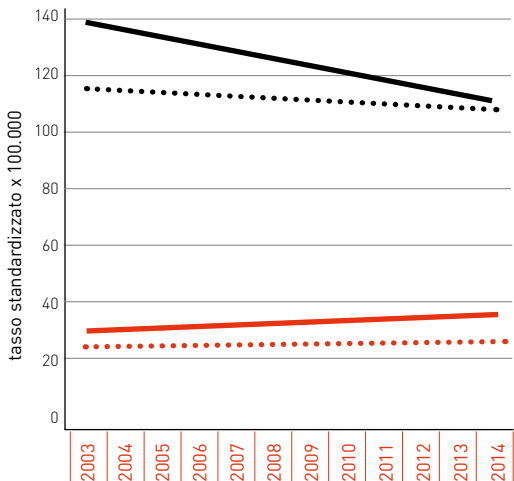
- Incidenza uomini prostata
- Mortalità uomini prostata
- Incidenza donne mammella
- Mortalità donne mammella

Colon-retto



- Incidenza uomini
- Incidenza donne
- Mortalità uomini
- Mortalità donne

Polmone



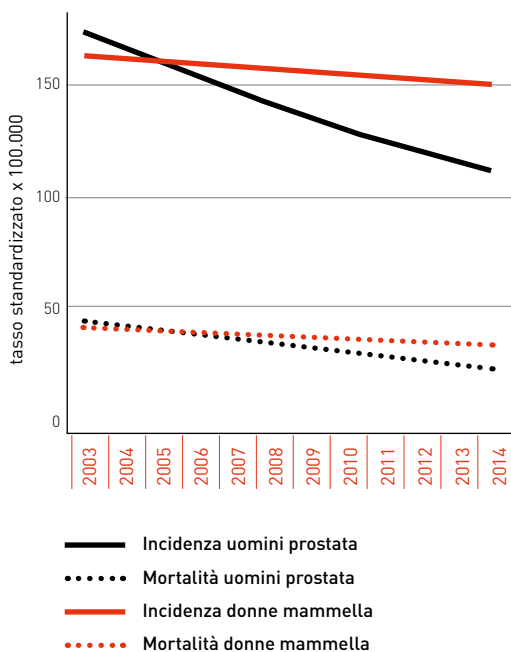
- Mortalità uomini
- Mortalità donne

FIGURA 41. Piemonte – Valle d'Aosta. AIRTUM. Trend temporali di incidenza e mortalità 2003-2014, per sede tumorale e sesso. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

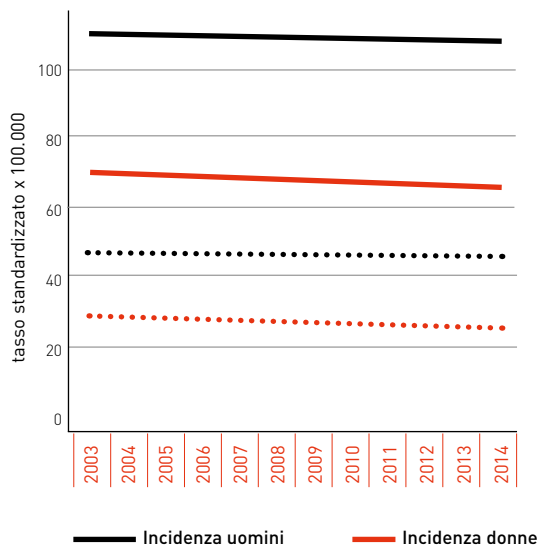
LIGURIA



Mammella e prostata



Colon-retto



Polmone

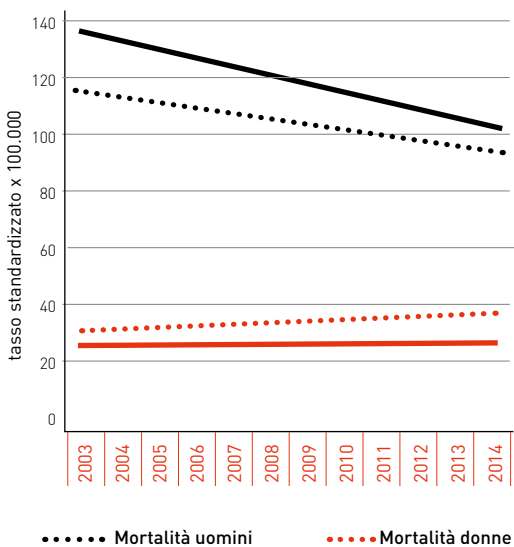
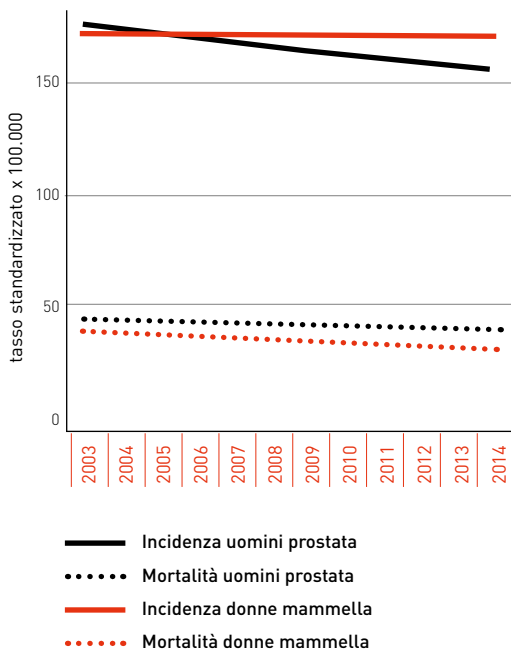


FIGURA 42. Liguria. AIRTUM. Trend temporali di incidenza e mortalità 2003-2014, per sede tumorale e sesso. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

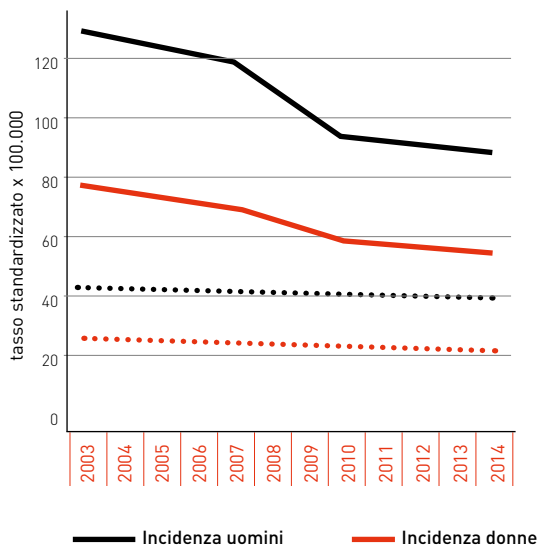
LOMBARDIA



Mammella e prostata



Colon-retto



Polmone

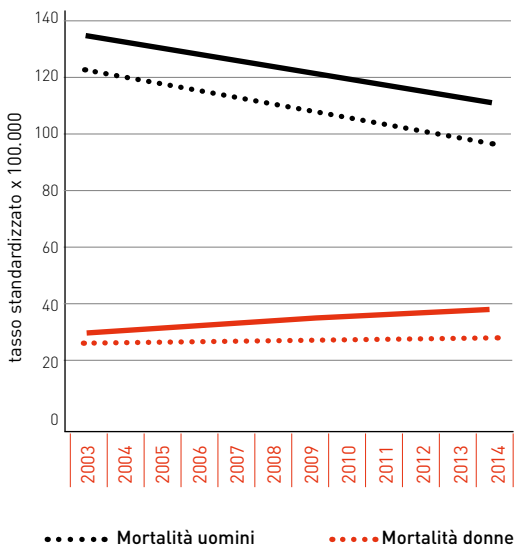
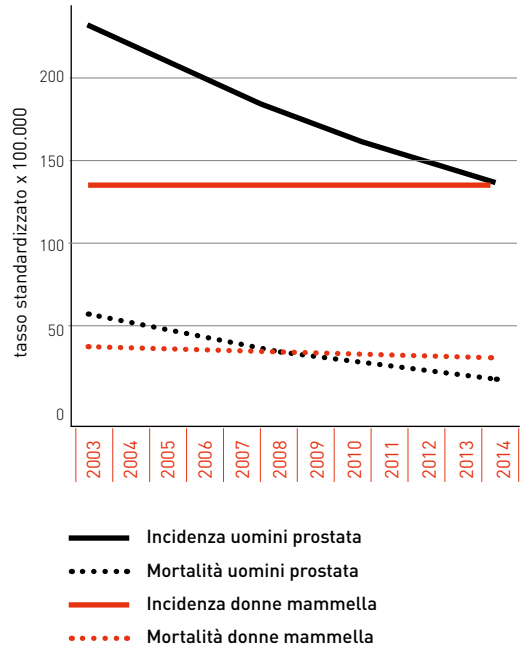


FIGURA 43. Lombardia. AIRTUM. Trend temporali di incidenza e mortalità 2003-2014, per sede tumorale e sesso. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

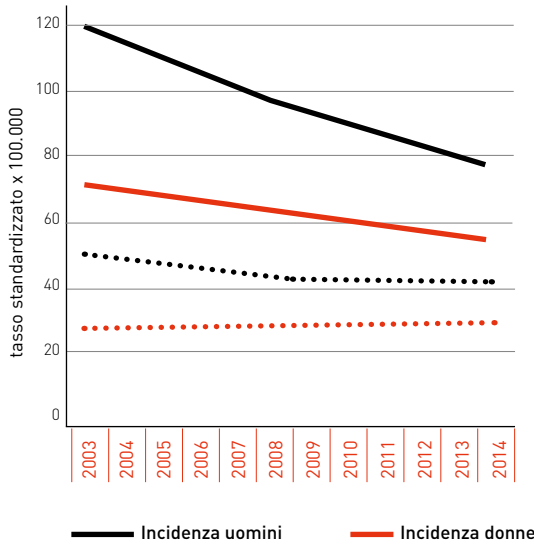
ALTO ADIGE



Mammella e prostata



Colon-retto



Polmone

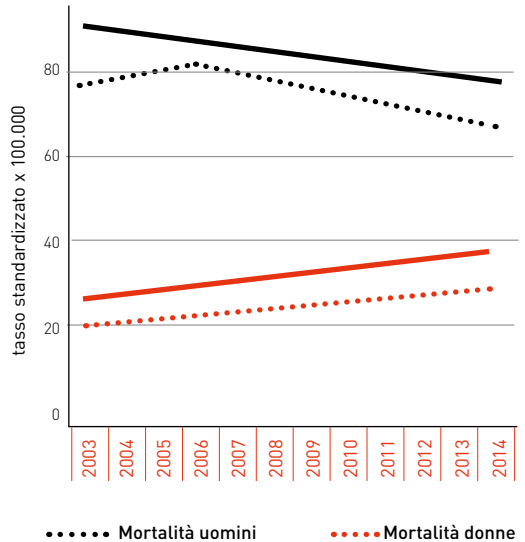
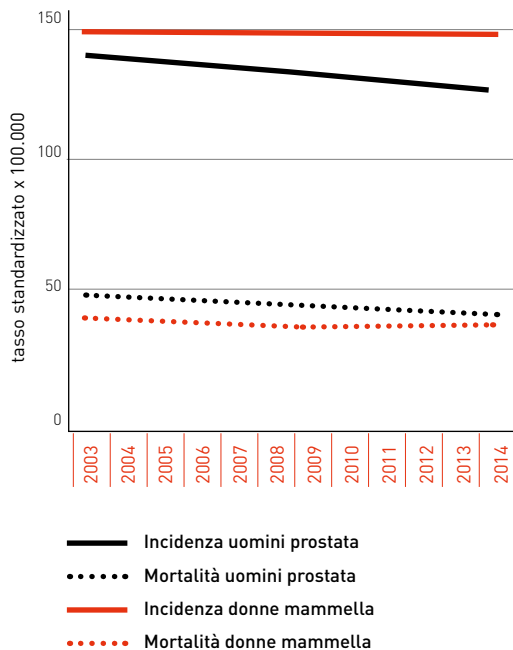


FIGURA 44. Alto Adige. AIRTUM. Trend temporali di incidenza e mortalità 2003-2014, per sede tumorale e sesso. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

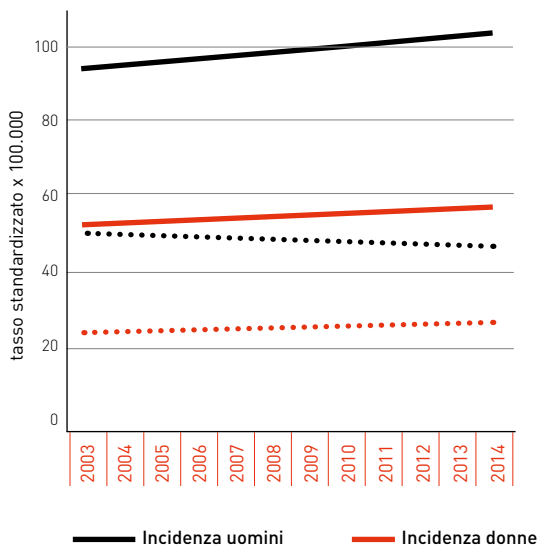
PROVINCIA DI TRENTO



Mammella e prostata



Colon-retto



Polmone

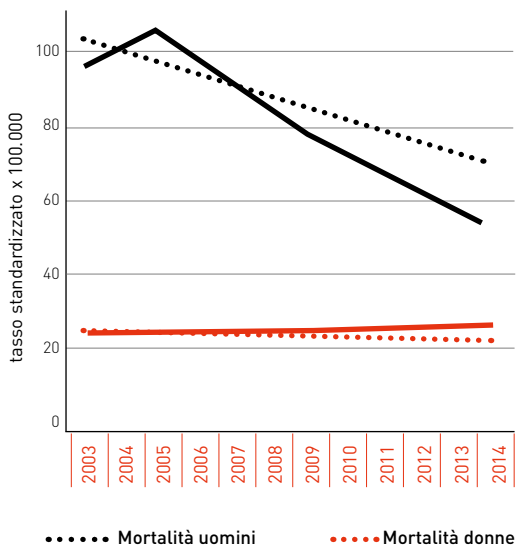
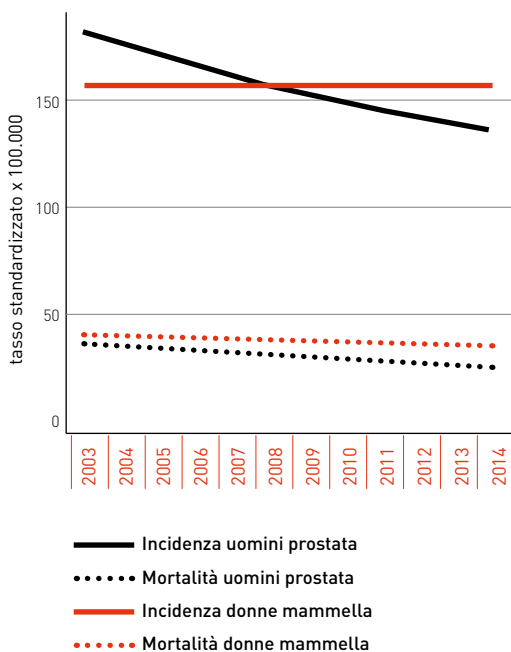


FIGURA 45. Provincia Di Trento. AIRTUM. Trend temporali di incidenza e mortalità 2003-2014, per sede tumorale e sesso. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

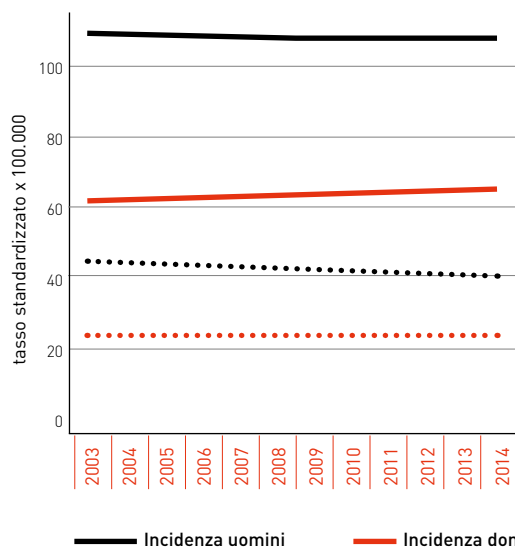
VENETO



Mammella e prostata



Colon-retto



Polmone

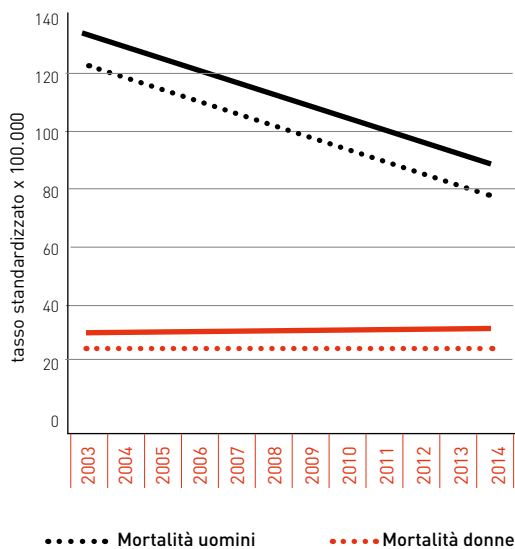
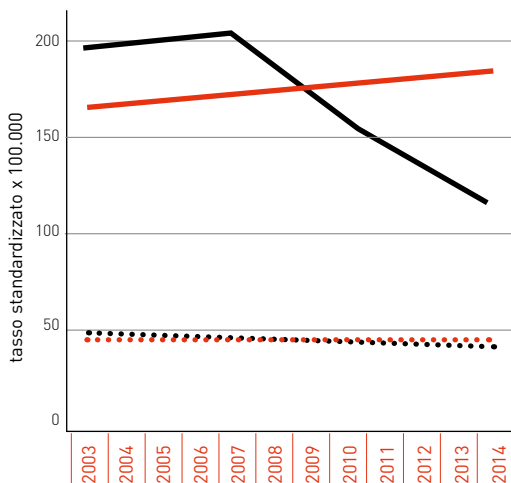


FIGURA 46. Veneto. AIRTUM. Trend temporali di incidenza e mortalità 2003-2014, per sede tumorale e sesso. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

FRIULI VENEZIA GIULIA

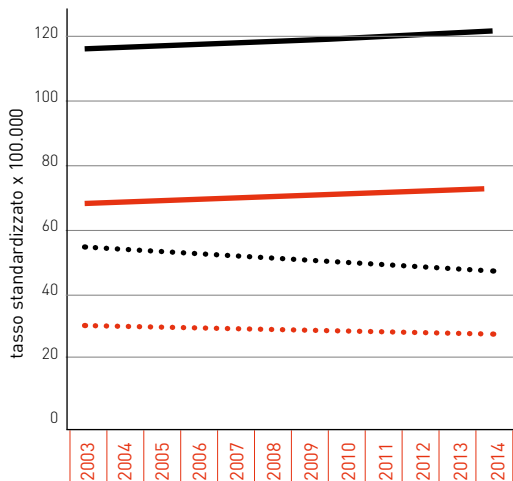


Mammella e prostata



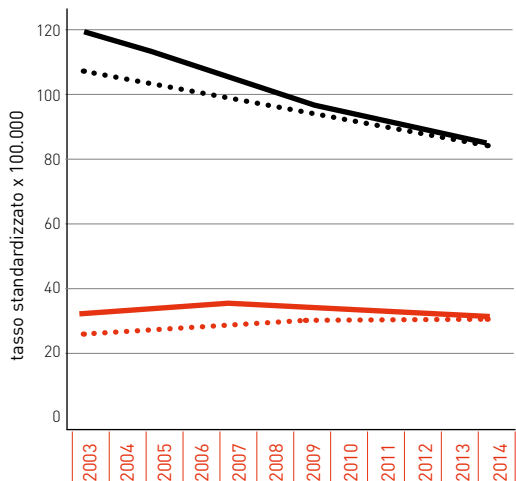
- Incidenza uomini prostata
- Mortalità uomini prostata
- Incidenza donne mammella
- Mortalità donne mammella

Colon-retto



- Incidenza uomini
- Incidenza donne
- Mortalità uomini
- Mortalità donne

Polmone



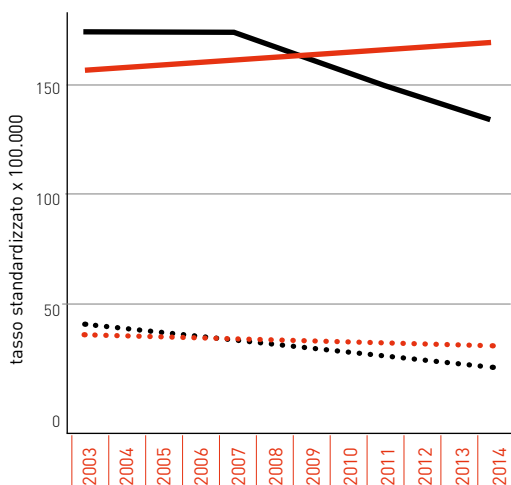
- Incidenza uomini
- Incidenza donne
- Mortalità uomini
- Mortalità donne

FIGURA 47. Friuli Venezia Giulia. AIRTUM. Trend temporali di incidenza e mortalità 2003-2014, per sede tumorale e sesso. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

EMILIA ROMAGNA

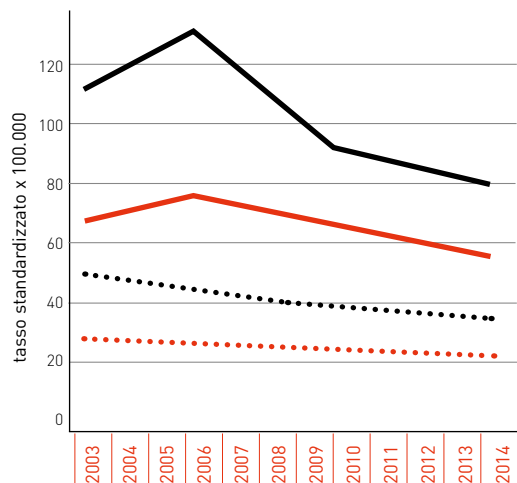


Mammella e prostata



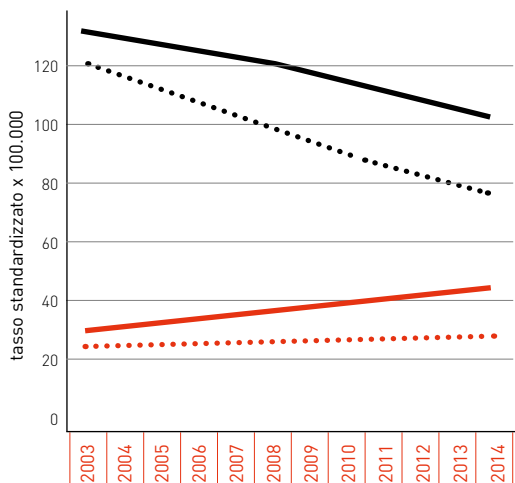
- Incidenza uomini prostata
- Mortalità uomini prostata
- Incidenza donne mammella
- Mortalità donne mammella

Colon-retto



- Incidenza uomini
- Incidenza donne

Polmone



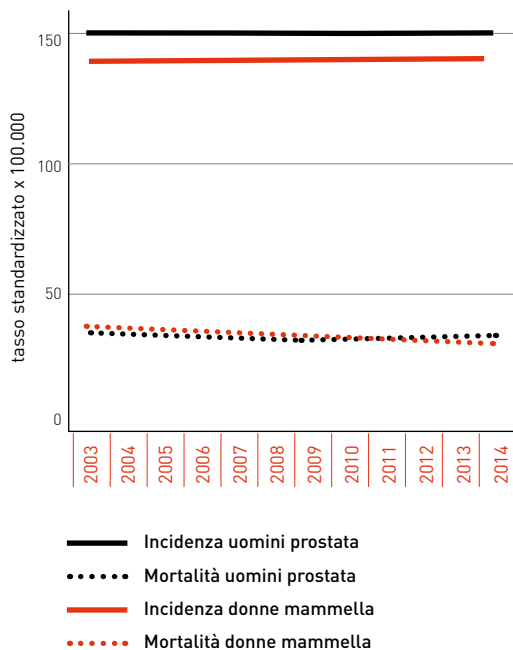
- Mortalità uomini
- Mortalità donne

FIGURA 48. Emilia Romagna. AIRTUM. Trend temporali di incidenza e mortalità 2003-2014, per sede tumorale e sesso. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

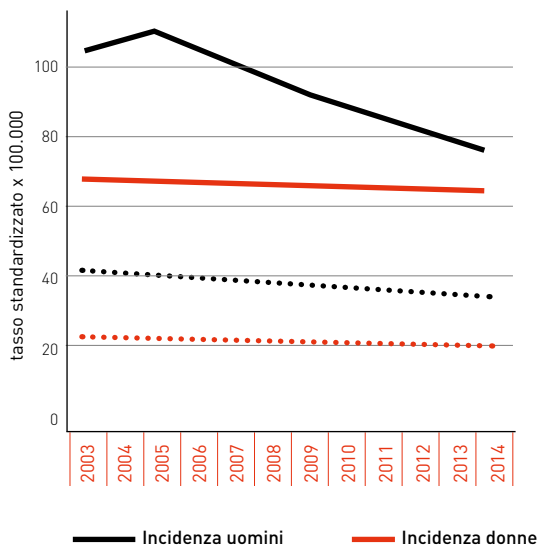
TOSCANA



Mammella e prostata



Colon-retto



Polmone

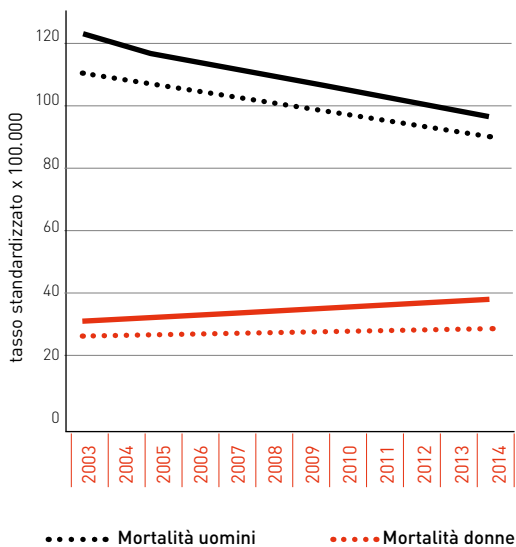
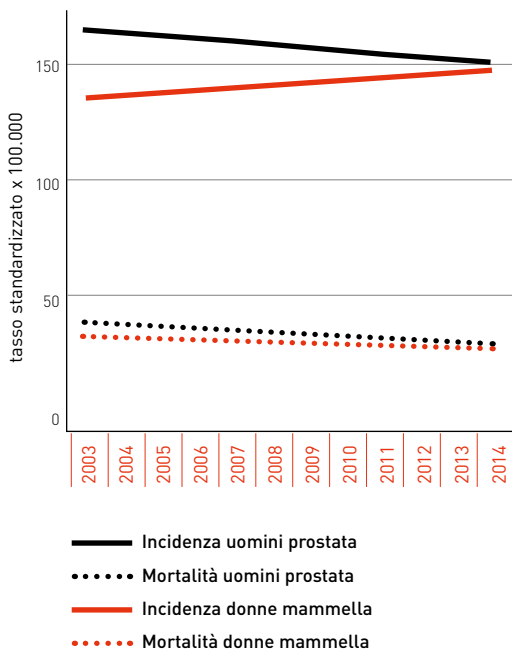


FIGURA 49. Toscana. AIRTUM. Trend temporali di incidenza e mortalità 2003-2014, per sede tumorale e sesso. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

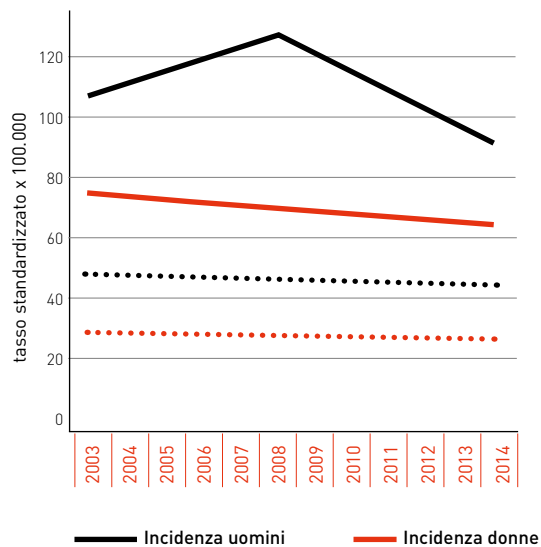
UMBRIA



Mammella e prostata



Colon-retto



Polmone

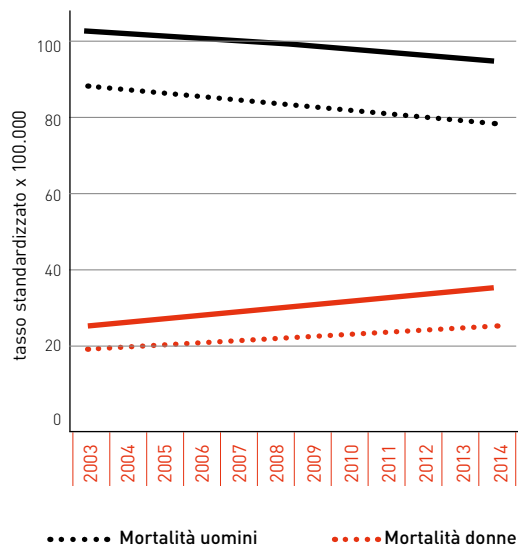
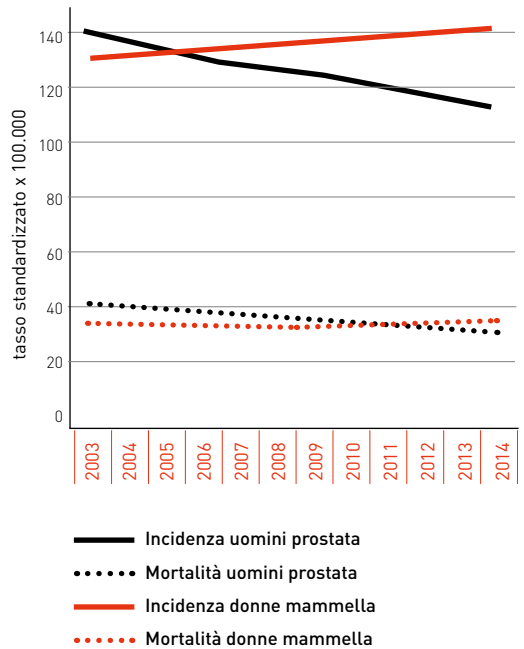


FIGURA 50. Umbria. AIRTUM. Trend temporali di incidenza e mortalità 2003-2014, per sede tumorale e sesso. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

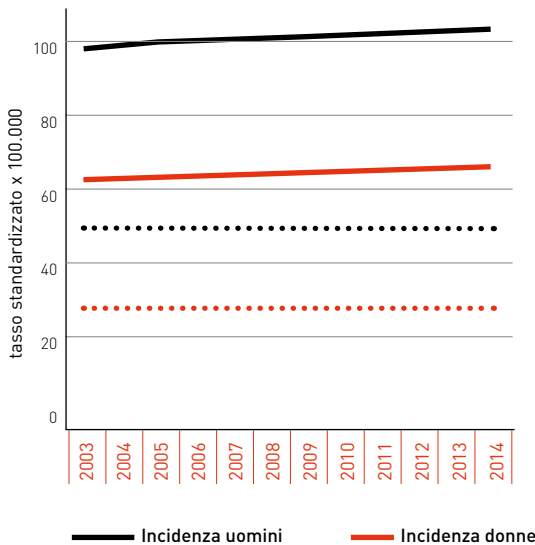
LAZIO



Mammella e prostata



Colon-retto



Polmone

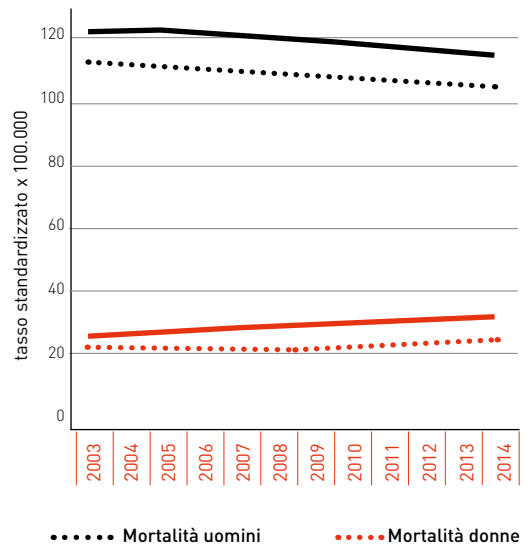
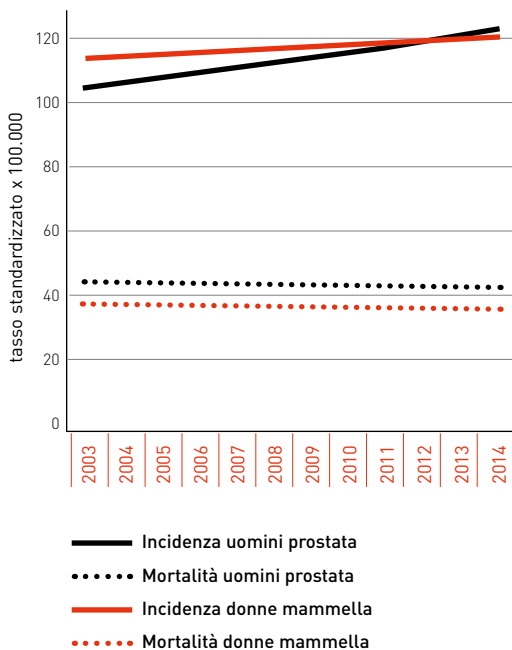


FIGURA 51. Lazio. AIRTUM. Trend temporali di incidenza e mortalità 2003-2014, per sede tumorale e sesso. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

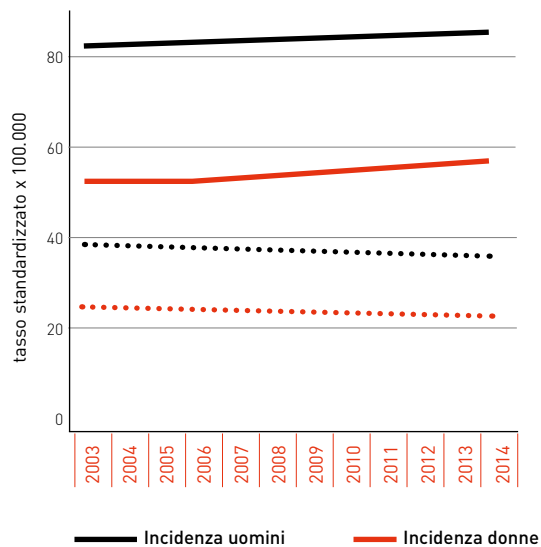
CAMPANIA



Mammella e prostata



Colon-retto



Polmone

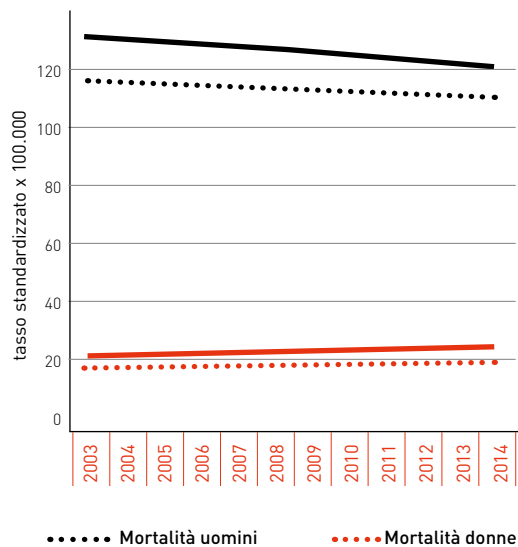
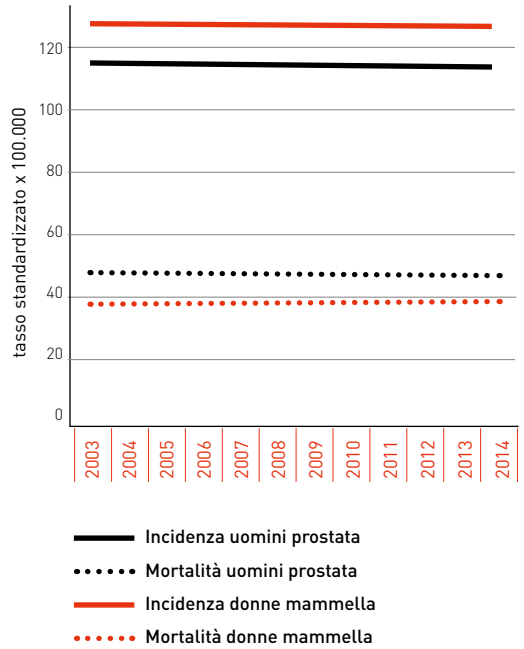


FIGURA 52. Campania . AIRTUM. Trend temporali di incidenza e mortalità 2003-2014, per sede tumorale e sesso. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

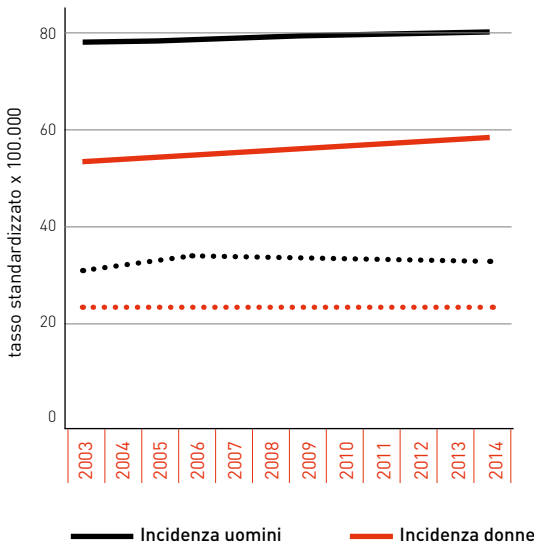
PUGLIA



Mammella e prostata



Colon-retto



Polmone

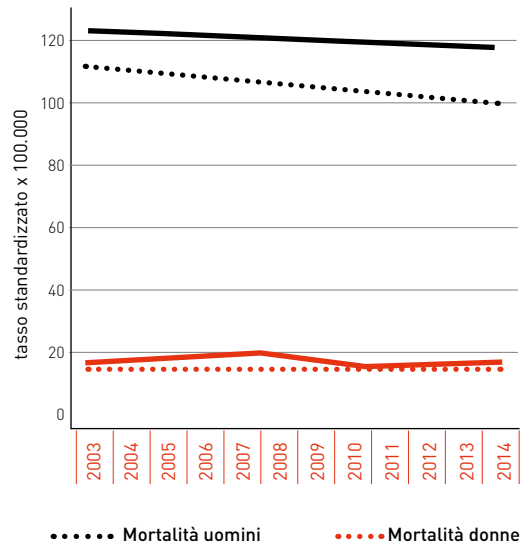
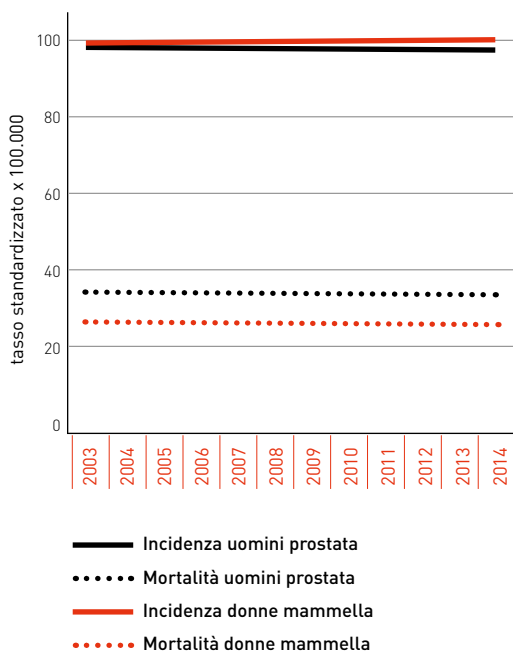


FIGURA 53. Puglia. AIRTUM. Trend temporali di incidenza e mortalità 2003-2014, per sede tumorale e sesso. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

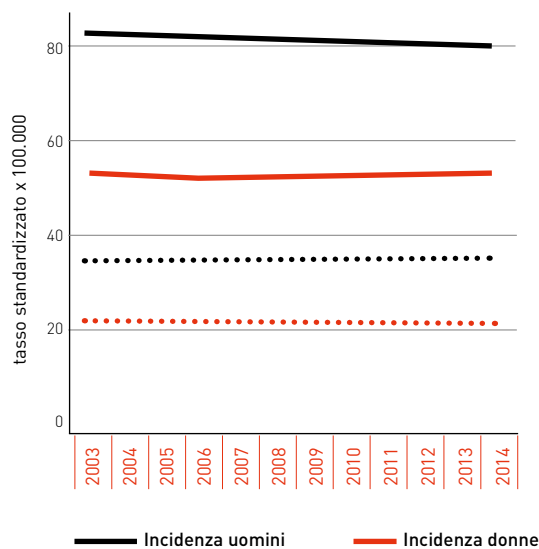
CALABRIA



Mammella e prostata



Colon-retto



Polmone

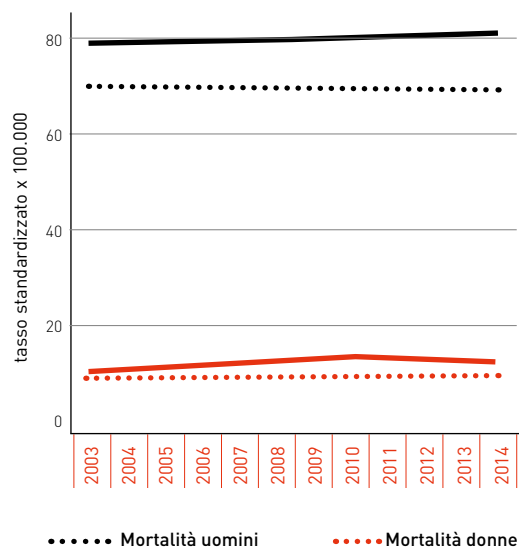
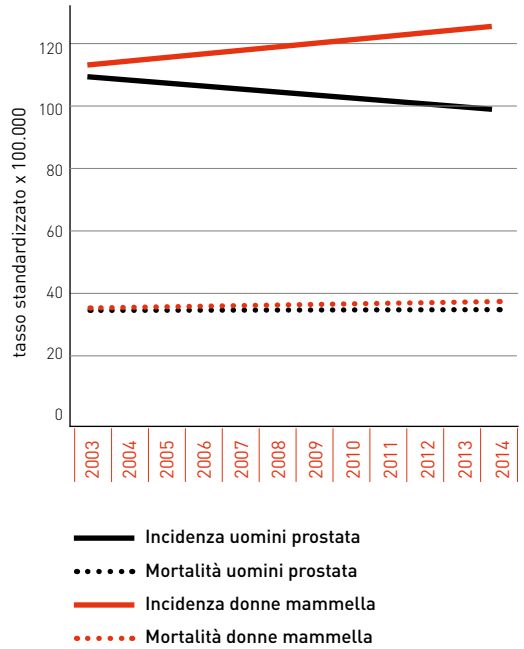


FIGURA 54. Calabria. AIRTUM. Trend temporali di incidenza e mortalità 2003-2014, per sede tumorale e sesso. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

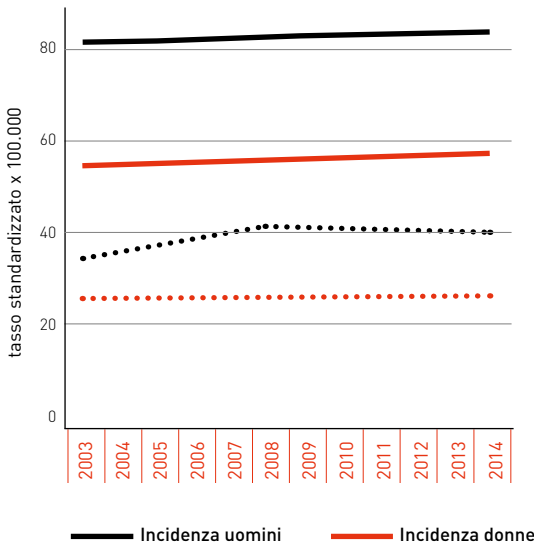
SICILIA



Mammella e prostata



Colon-retto



Polmone

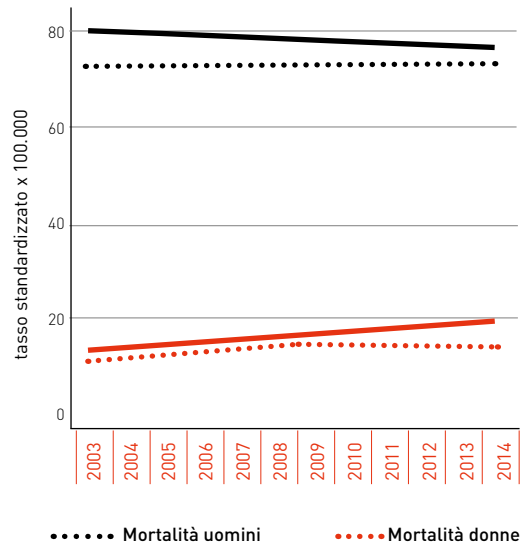
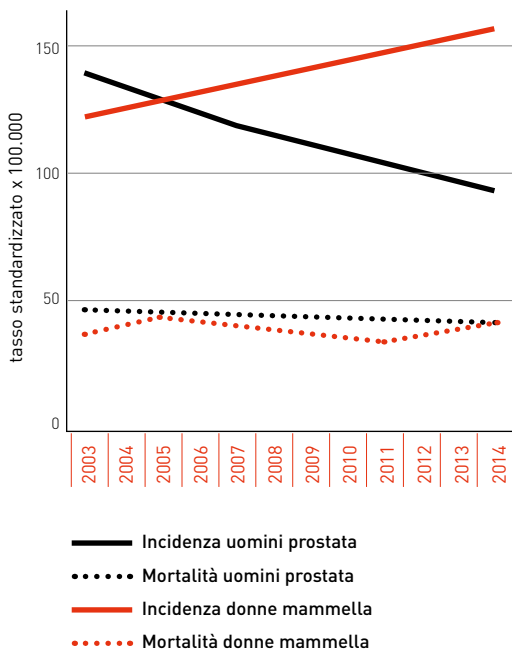


FIGURA 55. Sicilia. AIRTUM. Trend temporali di incidenza e mortalità 2003-2014, per sede tumorale e sesso. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

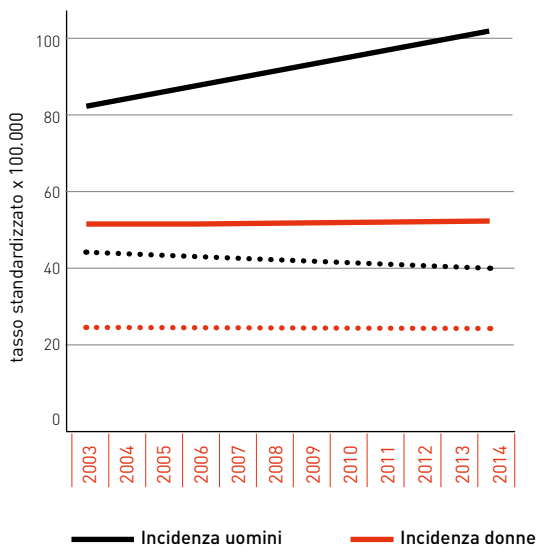
SARDEGNA



Mammella e prostata



Colon-retto



Polmone

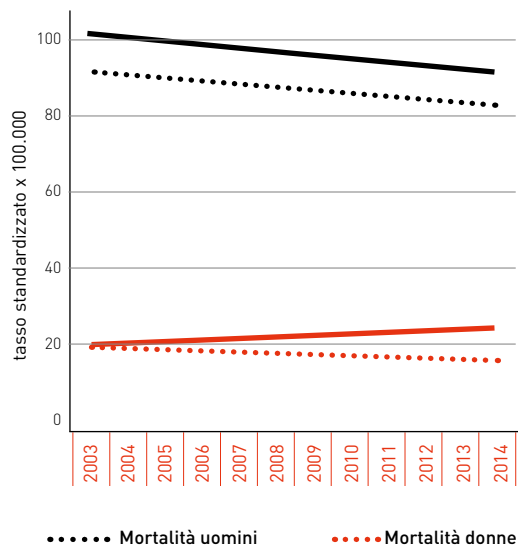


FIGURA 56. Sardegna. AIRTUM. Trend temporali di incidenza e mortalità 2003-2014, per sede tumorale e sesso. Tassi standardizzati popolazione europea 2013

4 Tumori della tiroide: il lato oscuro dello screening

Luigino Dal Maso¹, Chiara Panato¹, Fabrizio Nicolis²

¹ SOC Epidemiologia Oncologica e Registro Tumori del Friuli Venezia Giulia, Centro di Riferimento Oncologico, IRCCS, Aviano

² Direttore Sanitario - IRCCS Ospedale "Sacro Cuore - Don Calabria" Negrar di Valpolicella (VR)

Il carcinoma papillare (che si diffonde principalmente attraverso il sistema linfatico ed è associato a una bassa mortalità) seguito dal follicolare (che si diffonde attraverso il circolo sanguigno, ed è associato ad un rischio più elevato di metastasi)¹ rappresentano il 90% dei tumori tiroidei.

I tumori midollari rappresentano meno del 5% del totale dei tumori della tiroide. I carcinomi poco differenziati o anaplastici costituiscono la forma più rara (1-2% del totale) ma anche la più severa in quanto, diffondendosi velocemente sia a livello locale che per via linfatica ed ematica, risultano molto spesso letali.

Incidenza e mortalità

I tumori della tiroide sono più frequenti nelle donne, ma non ci sono differenze in mortalità tra i due sessi.

Fino agli anni '70, le statistiche descrittive documentavano che la frequenza dei tumori della tiroide aumentava con l'età, in accordo a quanto descritto per la maggior parte dei tumori epiteliali.² A partire dagli anni 80, in Italia e in molti altri Paesi a reddito medio-alto,^{2,3} è stato osservato un aumento delle diagnosi dei tumori tiroidei con un picco di incidenza nelle classi di età centrali (40-50 anni). Per quanto riguarda l'andamento della mortalità per tumori tiroidei, negli ultimi 5 decenni si è invece assistito a una lenta e costante diminuzione.⁴

L'aumento di incidenza dei tumori della tiroide è risultato più marcato rispetto a quanto registrato per qualsiasi altra neoplasia⁵, con incidenza in alcuni Paesi ad alto reddito raddoppiata in meno di 10 anni.^{3,6}

Nella Tabella 30 sono riportati i tassi di incidenza in Italia dei tumori tiroidei nei periodi 1998-2002 e 2008-2012, che evidenziano un aumento sia nelle donne sia negli uomini⁷.

Nella Figura 57 sono evidenziate le differenti incidenze tra le aree italiane coperte da registri tumori, in entrambi i sessi.

L'istologia papillare costituisce l'81% di tutti i tumori della tiroide nelle donne italiane e il 74% negli uomini, con aumento più marcato (+90% nelle donne e +120% tra

	1998-2002	2008-2012
Donne	16,2/100.000	28,2/100.000
Uomini	5,3/100.000	10,1/100.000

TABELLA 30. Tassi di incidenza (standardizzati sulla popolazione italiana) dei tumori tiroidei

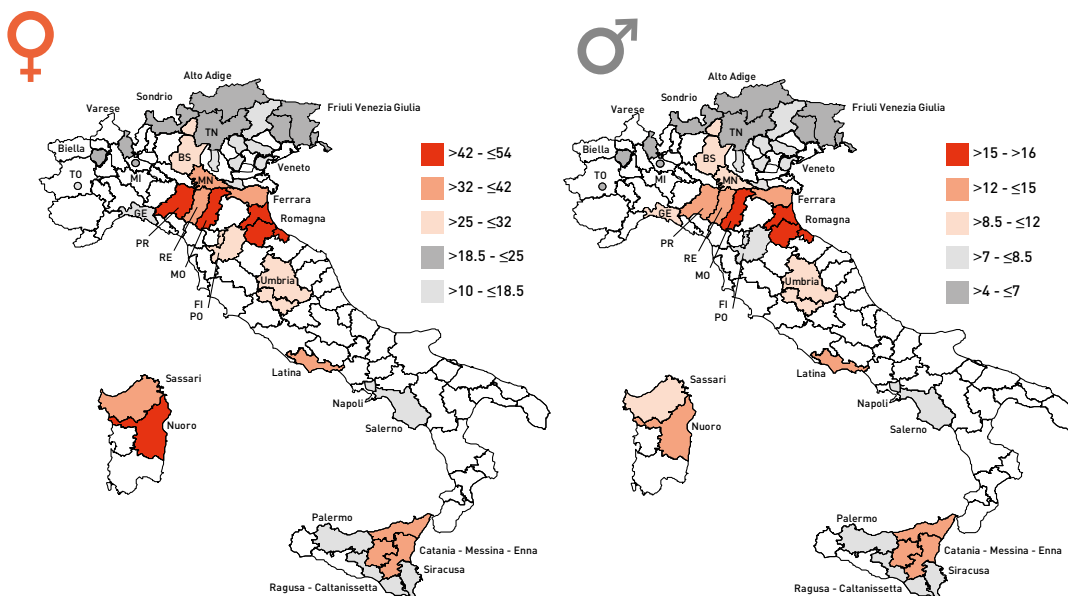


FIGURA 57. Tassi* di incidenza per tumori della tiroide nelle aree coperte da registri tumori Italiani nel periodo 2008-2012

*Standardizzati sulla popolazione italiana 2008⁷

gli uomini) tra il 1998-2002 e il 2008-2012.⁷ Leggeri aumenti sono emersi anche per i tipi follicolari e midollari, mentre i tumori della tiroide anaplastici e poco differenziati non hanno mostrato variazioni rilevanti.⁷

I dati più recenti di AIRTUM su base regionale⁸ confermano i risultati già riportati con aumento di incidenza nelle donne (Figura 58), e con tassi di mortalità analoghi tra uomini e donne (1 decesso/anno per 100.000 persone).

In Italia, la mortalità per tumori della tiroide è sovrapponibile nei due sessi (Figura 59), ed è in lento ma costante calo sin dal 1998, come riportato nella Tabella 31.

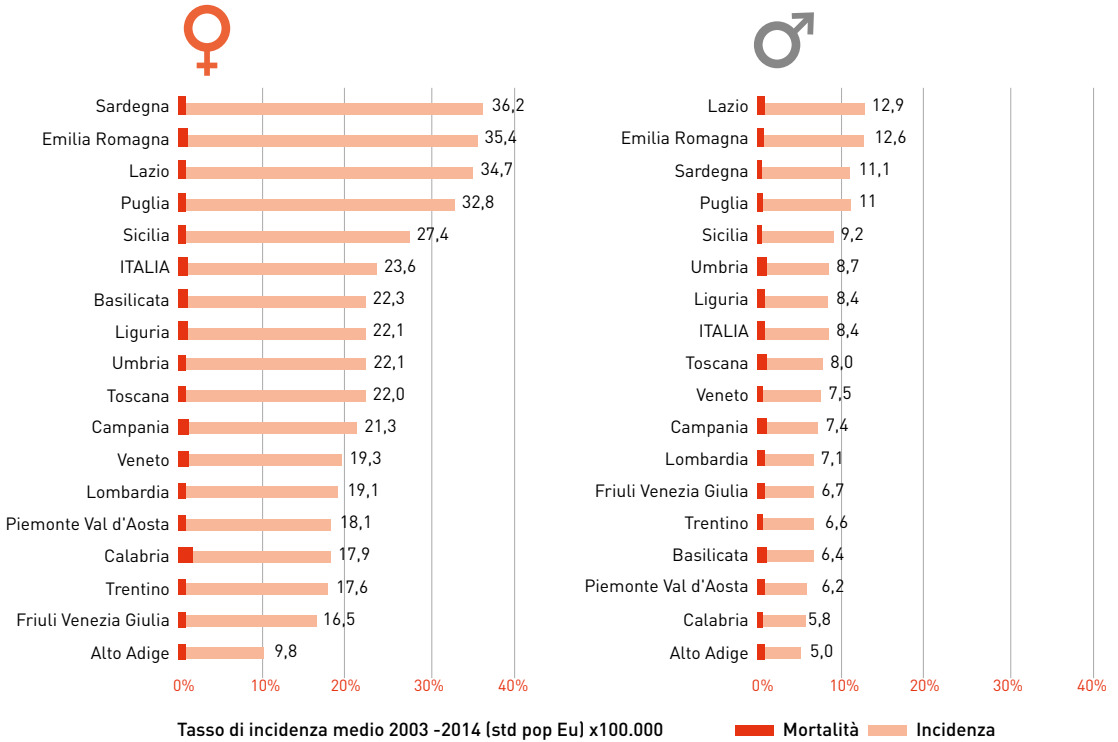


FIGURA 58. Tassi* di incidenza e mortalità per tumori della tiroide in Italia nel periodo 2003-2014 per sesso e Regione. *Standardizzati sulla popolazione Europea 2013⁶

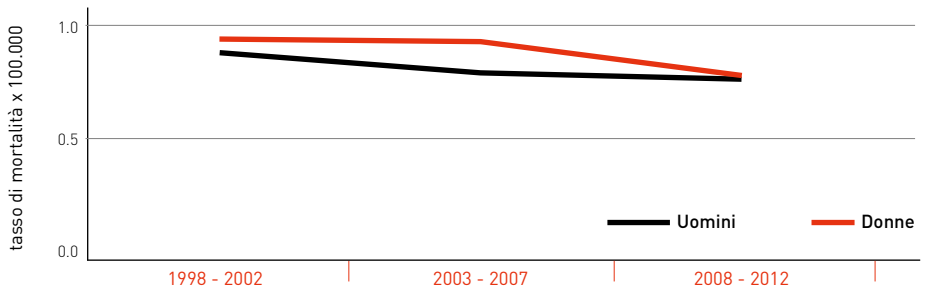


FIGURA 59. Tassi di mortalità* per tumori della tiroide nelle aree coperte da registri tumori nel periodo 2008-2012 *Standardizzati sulla popolazione italiana 2008⁷

	1998-2002	2008-2012
Donne	0,94/100.000	0,77/100.000
Uomini	0,87/100.000	0,76/100.000

TABELLA 31. Mortalità per tumore tiroideo nei periodi 1998-2002 e 2008-2012

Quali fattori possono spiegare questi andamenti?

Sono pochi i fattori di rischio (esposizione individuali e/o ambientali) per i quali esiste una dimostrazione consistente di associazione con i tumori della tiroide e che possono contribuire a spiegare il quadro epidemiologico sopra descritto.^{9,10} Il principale fattore di rischio è l'esposizione a radiazioni ionizzanti durante l'infanzia e l'adolescenza.¹¹ È stata evidenziata una maggior frequenza di tumori della tiroide nelle persone sottoposte durante l'infanzia a radiazioni mediche (radiografie, risonanze, radioterapie),¹² così come nelle persone esposte a ricadute di materiale radioattivo.¹¹ Negli Stati Uniti, è stato mostrato un aumento nel tempo dell'esposizione a radiazioni ionizzanti mediche nella popolazione generale,¹³ che potrebbe spiegare almeno una parte dell'aumento dell'incidenza dei tumori tiroidei. Altri tipi di radiazioni ionizzanti (ricaduta di materiale radioattivo a seguito di esperimenti o incidenti nucleari) non hanno avuto, invece in Italia, alcun effetto misurabile rispetto all'incidenza di tumori della tiroide, o di altri tumori.^{14,15}

È debole l'associazione tra indice di massa corporea e rischio di sviluppare tumori della tiroide¹⁶ anche se alcune stime¹⁷ suggeriscono che possano essere attribuiti sia all'esposizione a radiazioni ionizzanti che al sovrappeso circa il 10% dei casi di tumori della tiroide. Tuttavia, stimare la quota di tumori della tiroide attribuibile a questi due fattori è complicato in quanto tale frazione (rischio attribuibile) è dipendente sia dai livelli di esposizione, che dalla forza dell'associazione (rischio relativo) tra esposizione e tumore, variabili tra aree e nel tempo.

Un altro fattore di rischio per i tumori follicolari ed anaplastici della tiroide è rappresentato dalla carenza di iodio.¹⁸ In Italia, tuttavia, non ci sono evidenze di un aumento della carenza di iodio negli ultimi decenni. La suscettibilità genetica è ritenuta responsabile di circa un quarto dei tumori midollari della tiroide,¹ quindi non più dell'1% di tutti i tumori della tiroide.

Un possibile legame tra suoli vulcanici e tumori della tiroide, è stato suggerito da alcuni studi italiani, sia nell'area Etnea¹⁹ sia in quella Vesuviana.²⁰ Tuttavia, appare poco probabile che le importanti variazioni nel tempo dell'incidenza dei tumori della tiroide siano spiegabili con altrettanto repentini cambiamenti di esposizioni ad inquinanti in quelle aree.

Nessuno dei fattori di rischio noti ha mostrato un aumento così marcato nel tempo, né una variabilità geografica tale da poter spiegare, almeno in parte, il quadro epidemiologico documentato in Italia. La spiegazione più probabile per gran parte dell'aumento delle incidenze nel tempo e le grandi differenze geografiche in Italia ed in altri Paesi^{6,21,22} sembra essere legata ad un maggior ricorso ad esami diagnostici e quindi ad una sovradiagnosi. In Corea del Sud, il Paese a più alta incidenza al mondo, è stata mostrata una forte correlazione tra l'incidenza dei tumori della tiroide e le pratiche di screening in alcune aree²³ e tale fenomeno era già stato evidenziato da tempo anche negli Stati Uniti.²⁴ L'inizio di un programma di screening, con i metodi diagnostici disponibili negli anni '70, si è accompagnato ad un aumento di 17 volte nella frequenza di noduli e carcinomi tiroidei.

Per misurare il peso dell'aumentato ricorso a test diagnostici nella spiegazione di tali andamenti di incidenza, è stato recentemente proposto un metodo per stimare la quota di sovradiagnosi, cioè la frazione di nuovi casi di tumore della tiroide attribuibili

alla pressione diagnostica che, anche se non trattati, non avrebbero causato sintomi, né la morte del paziente.^{2,3} Nel periodo 1998-2012, la sovradiagnosi dei tumori della tiroide ha interessato il 75% delle pazienti italiane (72% nel 1998-2002 e 79% nel 2008-2012) e il 63% dei pazienti maschi (dal 57% al 67%),⁷ cioè circa 100.000 persone nel periodo 1998-2002, pari a 6.600 persone ogni anno (Figura 60).

L'incidenza dei tumori della tiroide è più che raddoppiato in un decennio nelle classi di età centrali (45-54 anni). In particolare, la sovradiagnosi ha superato l'80% (4 casi su 5) tra le donne sotto i 55 anni di età e si sono registrate sostanziali variazioni di sovradiagnosi tra le regioni italiane, anche se la percentuale stimata è superiore al 60% per le donne e al 50% per gli uomini in tutte le regioni.⁷

Le pazienti con tumori della tiroide (prevalenti) rappresentano ormai il quarto gruppo più frequente di donne italiane che hanno avuto una diagnosi di tumore.²⁵ Per definizione, i pazienti sovradiagnosticati sono anche da considerarsi 'guariti', dal punto di vista epidemiologico, visto che non hanno alcun eccesso di rischio di morte rispetto alla popolazione generale sana.²⁶ Nonostante ciò, la maggior parte dei pazienti è stata sottoposta a tiroidectomia totale^{27,28} e, spesso, ad altri trattamenti associati a effetti collaterali anche severi (dissezione dei linfonodi, radioterapia). Inoltre, gli effetti a lungo termine della diagnosi e delle terapie hanno un impatto negativo sulla qualità di vita,²⁹ oltre che un costo rilevante per il sistema sanitario.³⁰

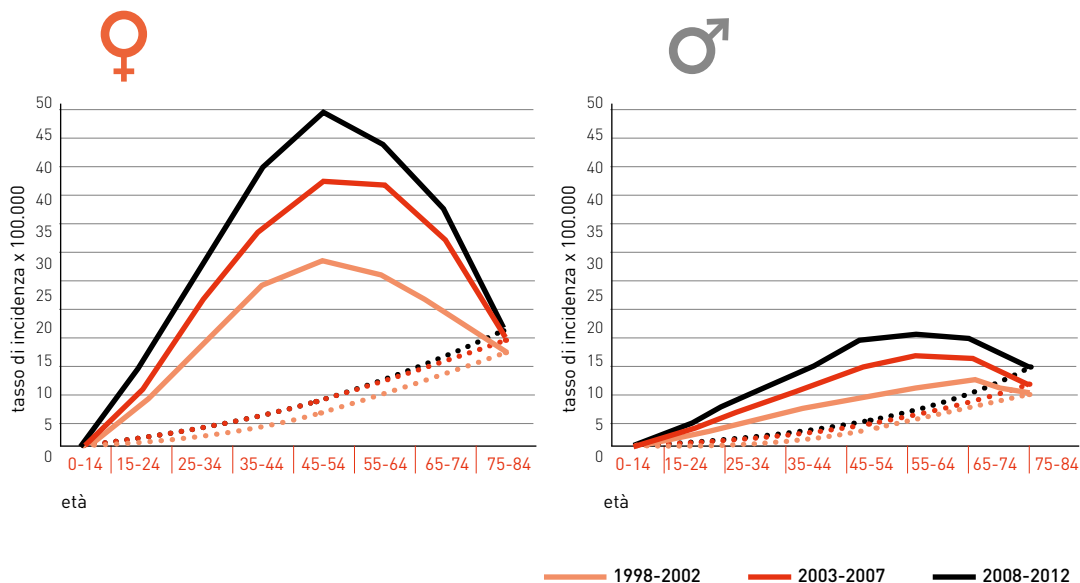


FIGURA 60. Tassi di incidenza di tumori della tiroide osservati e attesi per età in Italia nel periodo 1998-2012*

*Per 100.000 donne e uomini e periodo. I tassi osservati sono rappresentati con linee continue, quelli attesi sono stati calcolati con ipotesi di aumento di incidenza esponenziale con l'età.^{3,7}

Sopravvivenza

Uno studio recente sui dati raccolti da 87 registri tumori di 29 Paesi europei³¹ ha mostrato che la sopravvivenza relativa a 5 anni dalla diagnosi all'inizio degli anni 2000 mostrava differenze significative (superiore al 10%) tra Paesi. La proporzione di tumori papillari, rispetto al totale dei tumori della tiroide varia molto tra Paesi e aumenta ovunque nel tempo, contribuendo ad un aumento di 5% della sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi per tutti i tumori della tiroide tra il 1999 e il 2007. Tuttavia, l'aumento della sopravvivenza relativa a 5 anni è stato solo di 2% per i tumori papillari, e trascurabile per gli altri singoli tipi istologici (Figura 61).

Interessante notare che la sopravvivenza relativa a 10 anni dalla diagnosi è risultata pari all'89% nelle donne: 96% per i tumori papillari, 87% per i follicolari, 82% per i midollari e 13% per gli anaplastici o poco differenziati. È stata più bassa (79% in totale) per gli uomini in tutti i sottotipi. Lo studio ha anche evidenziato una forte correlazione positiva tra livelli di incidenza e di sopravvivenza. In altre parole, più l'incidenza e la sovradiagnosi sono alte, più aumenta la sopravvivenza. In entrambi i sessi, incidenze più elevate non hanno determinato un aumento della mortalità correlata nei vari Paesi.³¹

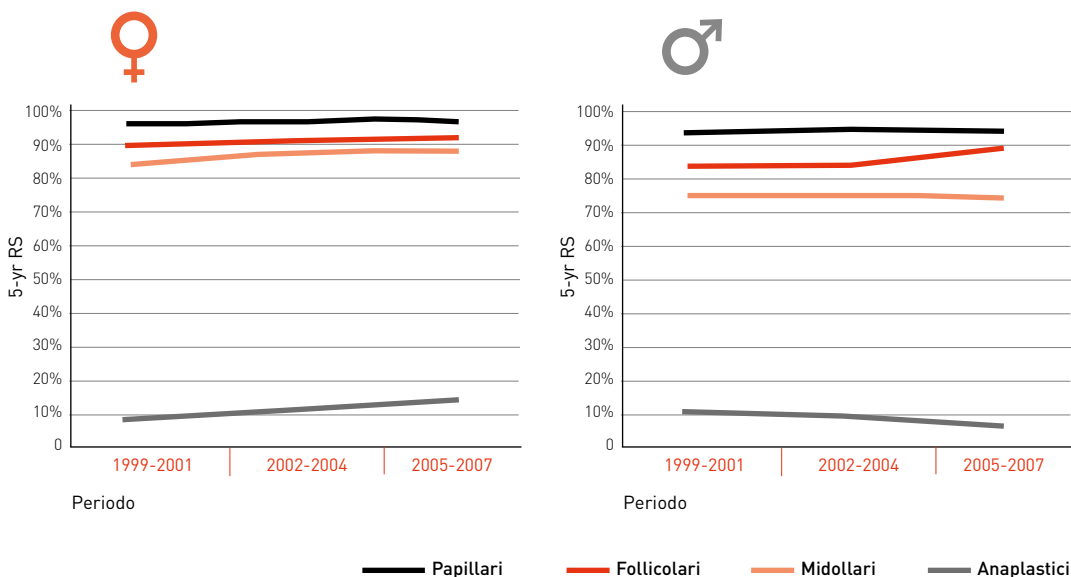


FIGURA 61. Sopravvivenza relativa a 5 anni (5-yr RS, %) negli adulti con tumore della tiroide in Europa per sesso, tipo istologico e periodo

Conclusioni

I tumori della tiroide vengono spesso, e in misura crescente, individuati in una fase subclinica, come dimostrato dalla loro frequenza (circa il 10%) nei reperti autoptici di persone morte per altre cause.³² Questa alta prevalenza di tumori 'occulti/silenti/indolenti' spiega la crescente incidenza di piccoli tumori asintomatici della tiroide (inferiori ad 1 cm) individuati attraverso metodi diagnostici sempre più sensibili.

Ma nonostante incidenze triplicate nelle donne e trattamenti simili nei due sessi, si osservano tassi di mortalità praticamente uguali nelle donne e negli uomini.

Le evidenze epidemiologiche spingono, quindi, a ridiscutere le pratiche diagnostiche correnti, come riconosciuto dalle società scientifiche sia negli Stati Uniti³⁶ che in Italia³⁷ e vanno riconsiderate tali pratiche diagnostiche³⁶ scoraggiando le prescrizioni indiscriminate di accertamenti ecografici o agobiopici in pazienti asintomatici.³⁷

In secondo luogo, andrebbe considerata, in accordo con i pazienti stessi, la possibilità di sorveglianza attiva per malattie raramente letali (quali i tumori papillari).

BIBLIOGRAFIA

- Lloyd R, Osamura RY, Kloppel G, et al. eds. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs (4th ed.). IARC: Lyon, 2017.
- Vaccarella S, Dal Maso L, Laversanne M, et al. The impact of diagnostic changes on the rise in thyroid cancer incidence: a population-based study in selected high-resource countries. *Thyroid* 2015; 25:1127-36.
- Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, et al. Worldwide thyroid cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis. *New Engl J Med* 2016; 375:614-7.
- La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *Int J Cancer* 2015; 136:2187-95.
- IARC/WHO. C15 I-X: Cancer Incidence in Five Continents Volumes I to X. IARC: Lyon, 2014..
- Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer "epidemic" - screening and overdiagnosis. *N Engl J Med* 2014; 371:1765-7.
- Dal Maso L, Panato C, Franceschi S, et al. The impact of overdiagnosis on thyroid cancer epidemic in Italy, 1998-2012. *Eur J Cancer* 2018; 94:6-15.
- AIRTUM Working group. I tumori in Italia- Trend 2003-2014. AIRTUM, Milano. 2019:64-67.
- Pellegriti G, Frasca F, Regalbutto C, et al. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol* 2013; 2013:965212.
- Sanabria A, Kowalski LP, Shah JP, et al. Growing incidence of thyroid carcinoma in recent years: Factors underlying overdiagnosis. *Head Neck* 2018; 40:855-66.
- Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V, et al. Risk of thyroid cancer after exposure to 131I in childhood. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:724-32.
- Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ* 2013; 346:f2360.
- Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12:646-53.
- Busco S, Giorgi Rossi P, Sperduti I, et al. Increased incidence of thyroid cancer in Latina, Italy: a possible role of detection of subclinical disease. *Cancer Epidemiol* 2013; 37:262-9.
- Lise M, Franceschi S, Buzzoni C, et al. Changes in the incidence of thyroid cancer between 1991 and 2005 in Italy: a geographical analysis. *Thyroid* 2012; 22:27-34.
- Kitahara CM, McCullough ML, et al. Anthropometric factors and thyroid cancer risk by histological subtype: Pooled analysis of 22 prospective studies. *Thyroid* 2016; 26:306-18.
- Sadeghi H, Rafei M, Bahrami M, et al. Attributable risk fraction of four lifestyle risk factors of thyroid cancer: a meta-analysis. *J Public Health (Oxf)* 2018; 40:e91-e98.
- Feldt-Rasmussen U. Iodine and cancer. *Thyroid* 2001; 11:483-6.
- Pellegriti G, De Vathaire F, Scollo C, et al. Papillary thyroid cancer incidence in the volcanic area of Sicily. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:1575-83.
- Biondi B, Arpaia D, Montuori P, et al. Under the shadow of Vesuvius: a risk for thyroid cancer? *Thyroid*. 2012; 22:1296-7.
- Lim H, Devesa SS, Sosa JA, et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA* 2017; 317:1338-48.
- Lortet-Tieulent J, Franceschi S, Dal Maso L, et al. Thyroid cancer 'epidemic' also occurs in low- and middle-income countries. *Int J Cancer* 2019; 144:2082-7.

23. Ahn HS, Kim HJ, Kim KH, et al. Thyroid cancer screening in South Korea increases detection of papillary cancers with no impact on other subtypes or thyroid cancer mortality. *Thyroid* 2016; 26:1535-40.
24. Schneider AB, Ron E, Lubin J, et al. Dose response relationships for radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:362-9.
25. Guzzinati S, Virdone S, De Angelis R, et al. Characteristics of people living in Italy after a cancer diagnosis in 2010 and projections to 2020. *BMC Cancer* 2018; 18:169.
26. Dal Maso L, Guzzinati S, Buzzoni C, et al. Long-term survival, prevalence, and cure of cancer: a population-based estimation for 818 902 Italian patients and 26 cancer types. *Ann Oncol* 2014; 25:2251-60.
27. Pelizzo MR, Rubello D, Bernardi C, et al. Thyroid surgical practices shaping thyroid cancer incidence in North-Eastern Italy. *Biomed Pharmacother* 2014; 68:39-43.
28. Panato C, Serraino D, De Santis E, et al. Thyroid cancer in Friuli Venezia Giulia, North-eastern Italy: incidence, overdiagnosis, and impact of type of surgery on survival. *Tumori J* 2019; doi: 10.1177/0300891619844326. Epub ahead of print.
29. Husson O, Haak HR, Oranje WA, et al. Health-related quality of life among thyroid cancer survivors: a systematic review. *Clin Endocrinol* 2011; 75:544-54.
30. Lubitz CC, Kong CY, McMahon PM, et al. Annual financial impact of well differentiated thyroid cancer care in the United States. *Cancer* 2014; 120:1345-52.
31. Dal Maso L, Tavilla A, Pacini F, et al. Survival of 86,690 patients with thyroid cancer: a population-based study in 29 European countries from EUROCARE-5. *Eur J Cancer* 2017; 77:140-52.
32. Furuya-Kanamori L, Bell KJ, Clark J, et al. Prevalence of Differentiated Thyroid Cancer in Autopsy Studies Over Six Decades: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2016; 34:3672-9.
33. Shieh Y, Eklund M, Sawaya GF, et al. Population-based screening for cancer: hope and hype. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13:550-65.
34. Pacini F. Management of papillary thyroid microcarcinoma: primum non nocere! *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:1391-3.
35. Husson O, Nieuwlaet WA, Oranje WA, et al. Fatigue among short- and long-term thyroid cancer survivors: results from the population-based PROFILES registry. *Thyroid* 2013; 23:1247-55.
36. Lin JS, Bowles EJA, Williams SB, et al. Screening for thyroid cancer: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA* 2017; 317:1888-903.
37. Pacini F, Basolo F, Bellantone R, et al. Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies. *J Endocrinol Invest* 2018; 41:849-76.

5 Screening del tumore del polmone: quali evidenze scientifiche?

Il ruolo della TC spirale a basso dosaggio nello screening del tumore polmonare

Enrica Capelletto¹, Stefano Gasparini², Maurizio V. Infante³, Anna Rita Larici⁴, Giovanni Muriana⁵, Ugo Pastorino⁶, Giulio Rossi⁷, Mauro Truini⁸, Giulia Veronesi⁹, Silvia Novello¹

¹ S.S.D. Oncologia Polmonare, Ospedale San Luigi di Orbassano (TO). Dipartimento di Oncologia, Università di Torino

² Dipartimento di Scienza Biomediche e Sanità Pubblica; Università Politecnica delle Marche. Past-President Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO)

³ U.O.C. Chirurgia Toracica, A.O.U Integrata di Verona, Dipartimento Cardiovascolare e Toracico

⁴ Istituto di Radiologia, Università Cattolica del Sacro Cuore – Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS, Roma. Presidente della Sezione di Radiologia Toracica della SIRM (Società Italiana di Radiologia Medica)

⁵ Struttura Complessa di Chirurgia Toracica, ASST Mantova

⁶ SC Chirurgia Toracica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

⁷ Anatomia Patologica, Azienda USL della Romagna, Ospedale S. Maria delle Croci, Ravenna

⁸ Presidente Siaepec (Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica), ASST Niguarda, Milano

⁹ Divisione di Chirurgia Toracica, Humanitas Research Hospital, Rozzano

Il tumore polmonare rappresenta una delle principali cause di morte per patologia oncologica a livello mondiale¹. L'elevata mortalità riflette una diagnosi frequentemente tardiva, quando la malattia risulta in stadio avanzato e la probabilità di sopravvivenza non supera il 5% a 5 anni dalla diagnosi¹. Al di fuori dei programmi di screening, la diagnosi in stadio precoce rappresenta un evento spesso occasionale, ma anche il fattore che maggiormente condiziona in modo favorevole la prognosi del paziente e la sua sopravvivenza a lungo termine, grazie alla possibilità di avere in questi casi un approccio terapeutico con intento curativo.

Fin dagli anni '70 molti sono stati i programmi di screening valutati, che hanno visto l'impiego di diverse tecniche (a partire dalla Radiografia del torace o l'analisi citologica dell'espettorato) e differenti disegni di studio. I risultati di diversi studi hanno permesso nel tempo di identificare in modo sempre migliore la scelta della popolazione a rischio su cui condurre lo screening e la metodologia da utilizzare.

Essendo il tumore del polmone una patologia inequivocabilmente correlata al fumo di sigaretta (ma non solo), ad alta incidenza e mortalità, la cui frequenza aumenta all'aumentare dell'età, la maggior parte dei programmi di screening è stata condotta su soggetti forti fumatori e in età adulta-anziana. Così come per altri programmi di screening, sebbene si cerchi sempre di selezionare in maniera accurata la popolazione

candidabile alla prevenzione secondaria, alcune problematiche possono essere lette ed interpretate come potenziali limiti nell'implementazione dei programmi di screening per il tumore polmonare nella popolazione, quali ad esempio il rischio di esami radiologici falsamente positivi e di "overdiagnosis" (ovvero la possibilità di riscontrare neoplasie dotate di scarsa o nulla aggressività intrinseca, che potrebbero quindi non influire sull'aspettativa di vita, sottoponendo un numero di soggetti a procedure diagnostiche non strettamente necessarie), il costo delle suddette procedure e il distress psicologico ad esse connesso. In realtà, molti degli studi condotti hanno proprio focalizzato gli sforzi per ridurre al minimo le sopra citate problematiche e per migliorare il rapporto costo-beneficio e un'attenta informazione ai partecipanti ha permesso di ridurre il carico psicologico connesso al processo di screening. Ancora oggi i programmi di ricerca mirano a migliorare i limiti dello screening, soprattutto studiando marcatori molecolari che possano affiancarsi alla TC a bassa dose e/o essere utilizzati per migliorare la diagnosi dei noduli indeterminati.

I primi dati scientifici sullo screening per tumore polmonare

Nel corso degli anni Settanta ed Ottanta, sono stati condotti diversi studi clinici volti ad indagare il ruolo della radiografia del torace come strumento di screening per il tumore del polmone, utilizzata spesso in associazione alla analisi citologica dell'escreato (a seconda dello studio, differente era la frequenza con cui tali indagini venivano eseguite e diverse erano le caratteristiche del gruppo di controllo)^{2,3,4}. Nessuno di questi studi ha mai dimostrato una differenza di mortalità a favore del gruppo di soggetti sottoposti a screening. L'ultimo studio in questo contesto, che ha definitivamente sancito l'inadeguatezza della radiografia del torace come strumento di screening per il tumore del polmone, è stato il Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial⁵, studio clinico statunitense in cui sono stati coinvolti più di 150.000 partecipanti (uomini e donne di età compresa tra 55 e 74 anni, non selezionati per l'abitudine tabagica, essendo questo programma di screening diretto non alla sola patologia tumorale del polmone). I partecipanti allo screening venivano randomizzati ad eseguire una radiografia del torace annuale, per 4 anni consecutivi o la sola assistenza medica di base. Le caratteristiche demografiche dei soggetti in studio (età, sesso, livello di istruzione, familiarità per neoplasia polmonare ed abitudine al fumo) erano ben bilanciate tra i due gruppi, ma dopo un periodo di follow-up di 13 anni, nessuna differenza statisticamente rilevante in termini di incidenza e mortalità per tumore polmonare è stata rilevata (rischio relativo [RR] di morte: 0.99; IC 95%, 0.87-1.22; p-value=0.48). Inoltre, in caso di diagnosi di neoplasia polmonare, lo stadio alla diagnosi e l'istologia risultavano simili nei due gruppi di soggetti.

Lo studio NLST: National Lung Screening Trial

Il primo importante risultato a favore dello screening per il tumore polmonare è stato pubblicato nel 2011 e fa riferimento allo studio randomizzato statunitense NLST (National Lung Screening Trial)⁶. Tra il 2002 e il 2004, lo studio ha arruolato complessivamente 53.454 soggetti ad alto rischio di tumore polmonare (uomini e donne di età compresa tra 55 e 74 anni, con una storia di fumo pari ad almeno 30 pacchetti/anno e, se ex-fumatori, in cui la cessazione tabagica fosse avvenuta entro i 15 anni precedenti

l'ingresso in studio). I partecipanti allo screening sono stati randomizzati alla esecuzione di una Tomografia Computerizzata (TC) con tecnica spirale a basso dosaggio (*low-dose CT scan* – LDCT) verso una radiografia standard del torace in proiezione postero-anteriore, esami eseguiti in entrambi i gruppi di studio subito dopo la randomizzazione e poi a cadenza annuale per due anni consecutivi. L'aderenza dei partecipanti allo screening è risultata > al 90% in entrambi i gruppi per tutta la durata del programma. Mediamente, la percentuale di test di screening sospetti per tumore polmonare (e come tali classificati “positivi” alla prima refertazione) è risultata superiore nei soggetti sottoposti a LDCT rispetto alla radiografia standard del torace (24.2% verso 6.9%, rispettivamente), a sottolineare la maggiore accuratezza diagnostica della TC spirale rispetto alla semplice radiografia.

Per la prima volta nella storia dello screening per il tumore polmonare, l'esecuzione annuale della LDCT ha dimostrato una riduzione relativa del rischio di morte per causa specifica pari al 20% rispetto alla esecuzione della radiografia del torace (IC 95%, 6.8-26.7; p-value=0.004)⁶. Una riduzione del rischio relativo di morte per qualsiasi causa pari al 6,7% è stata inoltre osservata nel braccio di soggetti sottoposti a LDCT rispetto al gruppo di controllo (IC 95%, 1.2-13.6; p-value=0.02)⁶.

Sulla base di questi risultati, dal 2013 il servizio di prevenzione statunitense USPSTF (United States Preventive Services Task Force) raccomanda l'esecuzione dello screening per tumore polmonare con LDCT nei soggetti in età compresa tra 55 e 80 anni e spiccata abitudine tabagica. La stessa raccomandazione su una popolazione a rischio analoga a quella dello studio NLST è stata inoltre inserita nelle linee guida NCCN (National Comprehensive Cancer Network)⁷ e ampiamente citata dalle maggiori società scientifiche impegnate nello studio delle neoplasie polmonari.

Lo studio NELSON

Nello stesso periodo anche in Europa sono stati condotti parallelamente diversi programmi di screening per il tumore polmonare ed alcuni ricercatori italiani hanno dato un importante contributo in questo contesto (Tabella 32). Fra gli studi Europei, quello randomizzato e con più elevata numerosità campionaria e periodo di follow-up più duraturo è il NELSON, studio clinico randomizzato condotto in Olanda e Belgio, che tra il 2003 e 2006 ha complessivamente arruolato 15.792 partecipanti (uomini e donne di età compresa tra 50 e 75 anni, fumatori di almeno 15 sigarette al giorno per 25 anni, o almeno 10 sigarette al giorno per 30 anni e, se ex-fumatori, in cui la cessazione tabagica fosse avvenuta entro i 10 anni precedenti l'ingresso in studio)⁸. I partecipanti allo screening venivano randomizzati a LDCT a intervalli incrementali (agli anni 1, 2, 4 e 6.5) o alla sola osservazione clinica. L'aderenza allo screening è risultata molto alta anche in questa esperienza europea, osservando un follow-up di 10 anni per il 94% dei partecipanti. A differenza dello studio americano NLST, in cui il numero di donne partecipanti allo screening era pari al 41%, il NELSON ha arruolato solo il 16% di donne rispetto al totale della popolazione di screening. Seppur le caratteristiche demografiche fossero ben bilanciate tra i due gruppi di studio in entrambi i programmi di screening, questa differenza di genere può rivelarsi importante alla luce dei risultati emersi dopo un periodo di follow-up di 10 anni. Lo studio NELSON descrive infatti una riduzione della mortalità nei soggetti sottoposti a screening periodico con LDCT

Screening (N di soggetti partecipanti)	Metodo di screening	Età della popolazione di screening	Abitudine tabagica della popolazione di screening	Incidenza media di tumore polmonare durante lo screening	Riduzione mortalità per tumore polmonare
NELSON ⁸ (15.792)	LDCT agli anni 1, 2, 4 e 6.5 verso no screening	50-75 anni	Fumatori o ex- fumatori da ≤10 anni; ≥15 sig/die per 25 anni o ≥10 sig/die per 30 anni	0.9%	SI
DLCST ¹² (4.104)	LDCT annuale per 5 anni verso no screening	50-70 anni	Fumatori o ex- fumatori, >20 pacchetti/anno	0.7%	NO
MILD ¹³ (4.099)	LDCT annuale o biennale per 10 anni verso no screening	>49 anni	Fumatori o ex- fumatori da ≤10 anni; >20 pacchetti/ anno	0.5% (gruppo annuale) 1% (gruppo biennale)	NO
UKLS ¹⁴ (4.055)	Unica LDCT verso no screening	50-75 anni	Rischio individuale di tumore polmonare ≥5% calcolato sulla base del LLPV2*	2.1%	NV
LUSI ¹⁵ (4.052)	LDCT annuale per 5 anni + supporto cessazione tabagica verso no screening	50-69 anni	Fumatori o ex- fumatori; ≥15 sig/ die per 25 anni o ≥10 sig/die per 30 anni	0.6%	NV
ITALUNG ¹⁶ (3.206)	LDCT annuale per 4 anni verso no screening	55-69 anni	Fumatori o ex- fumatori, ≥20 pacchetti/anno	0.4%	NV
DANTE ¹⁷ (2.450)	Rx torace + citologia escreato basale + LDCT annuale per 5 anni verso Rx torace + citologia escreato basale	60-74 anni	Fumatori o ex- fumatori, ≥ 20 pacchetti/anno	0.5%	NO
COSMOS ¹⁸ (5.200)	LDCT osservazionale FUP 10 anni	>50 anni	Fumatori o ex- fumatori, ≥20 pacchetti/anno	1.1% al basale	NV

TABELLA 32. Caratteristiche degli studi clinici europei randomizzati e osservazionali di screening per il tumore polmonare

* LLP_{v2}: Liverpool Lung Project risk model, versione 2

NV: non valutato

rispetto al gruppo di controllo, pari al 26% per il sesso maschile (rischio relativo di morte per tumore polmonare pari a 0.74, IC 95%, 0.60-0.91; p-value=0.003) e al 39% per il sesso femminile (rischio relativo pari a 0.61, IC 95%, 0.35-1.04; p-value=0.0543)⁹. Se il vantaggio derivante dallo screening nel sesso maschile si è mantenuto stazionario durante gli ultimi anni di follow-up (dall'ottavo al decimo anno), calcolando una riduzione della mortalità per gli uomini ad alto rischio compresa tra il 24% e il 26%, un vantaggio ancora maggiore si è osservato tra le donne partecipanti allo screening, in cui la riduzione di mortalità per causa specifica negli ultimi anni di follow-up è stata compresa tra il 39% e 61%⁹.

Una analisi post-hoc dei risultati dello studio NLST aveva similmente messo in evidenza un maggior effetto protettivo dello screening per le donne rispetto agli uomini, sebbene questa differenza fosse minima e priva di rilevanza statistica (RR di morte: 0.73 per le donne, 0.92 per gli uomini; p-value=0.08)¹⁰.

Una caratteristica estremamente importante dello studio NELSON è sicuramente rappresentata dalla modalità di interpretazione degli esiti di un test di screening. Lo studio ha infatti tenuto conto non solo della presenza e dimensione di lesioni polmonari sospette per neoplasia, ma anche del loro volume e, per i reperti di dubbia interpretazione radiologica, del tempo crescita (o tempo di raddoppiamento), proponendo un algoritmo per la gestione dello screening di grande rilevanza a fronte dei risultati ottenuti. Ad ottobre 2018, subito dopo la presentazione dei risultati dello studio NELSON nell'ambito della conferenza mondiale di Oncologia Toracica, il comitato per la diagnosi precoce e lo screening delle neoplasie polmonari dello IASLC (*International Association for the Study of Lung Cancer*) ha emesso una dichiarazione ufficiale a supporto della valenza scientifica dei dati emersi dagli studi europeo e statunitense, spronando i leader internazionali, i governi e le altre parti interessate ad implementare i programmi di prevenzione, esattamente come già effettuato in passato per altre neoplasie solide. In questa occasione, lo IASLC ha inoltre sottolineato come lo screening per il tumore polmonare debba necessariamente abbinarsi alla pianificazione di un programma per la cessazione tabagica, affinché globalmente si possa assistere ad un abbattimento della mortalità.

Lo studio MILD

Lo studio MILD, condotto dall'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano su 4.099 forti fumatori dal 2005 ad oggi – con il contributo del Ministero della Salute, di AIRC, Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro e della Fondazione Cariplo – è l'unico programma randomizzato di screening in cui la TAC spirale toracica sia stata imposta, con frequenza annuale o biennale, per un periodo totale superiore a 5 anni¹¹. I risultati del trial MILD pubblicati recentemente su *Annals of Oncology* dimostrano come un programma di diagnosi precoce che prosegua oltre i 5 anni, fino a raggiungere i 10 anni di screening, possa ottenere una riduzione della mortalità per tumore polmonare pari al 39%. Il follow-up a lungo termine del MILD ha infatti dimostrato che la TAC spirale ripetuta dal quinto al decimo anno ha più che dimezzato la mortalità per cancro polmonare durante gli ultimi 5 anni di screening, rispetto al gruppo di controllo osservazionale.

Di fatto, sia NELSON che MILD hanno rilevato una maggiore efficacia, in termini

di riduzione della mortalità, rispetto allo studio NLST (rispettivamente -26% e -39% verso -20%) e questo può essere spiegato dalla maggiore durata del follow-up, ma anche dalla scelta di un braccio di controllo osservazionale, che elimina un possibile fattore confondente. Infatti, anche se molto meno sensibile, la radiografia del torace può anticipare la diagnosi di tumore polmonare in alcuni casi, e nel confronto con questo esame radiologico il beneficio reale della TAC può apparire minore. È poi importante considerare che il beneficio dello screening è stato ottenuto nello studio MILD nonostante metà dei partecipanti con TC negativa al baseline abbia eseguito i successivi controlli TC ogni due anni, e che tutti i soggetti con lesioni non solide (GGO – ground glass opacity; densità/caratteristiche del nodulo: altra caratteristica molto studiata nei più recenti programmi di screening) siano stati mantenuti in controllo (sorveglianza attiva) con TC annuale senza alcuna resezione chirurgica, fino ad oltre 10 anni dalla randomizzazione.

Alcune considerazioni

Nonostante l'enorme valore scientifico dei risultati emersi dagli studi NLST, NELSON e MILD (che dimostrano il ruolo della TC spirale a basso dosaggio come strumento di screening per il tumore polmonare) esistono certamente numerosi punti di discussione.

Il principale limite degli studi di screening fino ad ora condotti è rappresentato dal fatto che tutti abbiano arruolato “volontari sani”, persone reclutate in modo spontaneo e, con buona probabilità, maggiormente predisposte alla prevenzione per patologia oncologica rispetto a quanto potrebbe accadere conducendo lo stesso programma nella popolazione generale. Questo si è tradotto, ad esempio, in una maggiore cessazione tabagica dei soggetti in screening, rispetto a quanto accade abitualmente.

Essendo il fumo di sigaretta responsabile almeno dell'80% delle neoplasie polmonari, la prevenzione primaria, intesa come programma strutturato di supporto per la cessazione tabagica, rappresenta ancora il modo più efficace per contrastare l'incidenza di tale patologia e ridurre in maniera significativa la mortalità. Nonostante ciò, la maggior parte dei programmi di screening fino ad ora condotti a livello internazionale non prevedevano una sufficiente assistenza (medica o di supporto psicologico) per la cessazione dell'abitudine al fumo, rappresentando invece questo aspetto il cuore della prevenzione di tutte le patologie respiratorie, compreso il tumore polmonare.

Esistono inoltre ancora molte questioni aperte da chiarire nella strutturazione di un programma di screening, riguardanti il tipo di modello di rischio da utilizzare per la scelta della popolazione a rischio, che è un fattore critico per massimizzarne i benefici e ridurre i rischi collaterali, la durata dello screening stesso ed eventualmente i centri dove effettuarlo. Gli studi NLST e NELSON sono stati entrambi condotti con un periodo di osservazione limitato (3 e 6.5 anni, rispettivamente), mentre il MILD ha proseguito l'intervento oltre i 5 anni, sebbene, aumentando l'incidenza della patologia in funzione dell'età, potrebbe essere utile proseguire lo screening fino a che il soggetto non sviluppi una condizione medica generale tale da ridurre il beneficio sulla mortalità derivante dallo screening. Nonostante ciò, un certo rischio di sottoporsi a procedure diagnostiche per lesioni di natura benigna, ad un distress psicologico importante e a dosi ripetute di radiazioni ionizzanti, sono tutti fattori che devono essere discussi in

maniera franca ed onesta tra medico e paziente al momento in cui si valutano rischi e benefici dello screening per tumore polmonare. È quindi fondamentale che lo screening per il tumore polmonare venga condotto in centri selezionati, i cui operatori abbiano una adeguata formazione in materia di prevenzione, di gestione diagnostica e terapeutica delle neoplasie polmonari in stadio precoce ed in cui il confronto multidisciplinare rappresenta la base per una corretta strutturazione e conduzione del programma.

Ed è proprio in questo contesto che la cessazione tabagica non deve essere trascurata. Sulla base dei risultati degli studi NELSON e MILD e di altri studi randomizzati ed osservazionali, esistono ora i presupposti per implementare a livello europeo lo screening per tumore polmonare in popolazioni selezionate: in questo contesto, la possibilità di abbinare allo screening radiologico l'analisi di biomarcatori nell'ambito di studi clinici controllati (siano essi plasmatici, quali ad esempio microRNA, DNA tumorale circolante o DNA mitocondriale, o sostanze organiche volatili riscontrate nell'esalato respiratorio) rappresenta una opportunità di grande interesse scientifico, che potrebbe aprire nuove prospettive nella prevenzione e nel trattamento di questa terribile malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2019. *Ca Cancer J Clin* 2019; 69:7-34.
2. Berlin NI, Buncher CR, Fontana RS et al. The National Cancer Institute Cooperative Early Lung Cancer Detection Program: Results of the initial screen (prevalence). Introduction. *Am Rev Respir Dis* 1984.
3. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB et al. Lung cancer screening: The Mayo program. *J Occup Med* 1986; 28:746-750.
4. National Lung Program, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center: Final report and data summary, December 31, 1984. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 1984.
5. Oken M, Hocking W, Kvale P, et al. Screening by Chest Radiograph and Lung Cancer Mortality. The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Randomized Trial. *JAMA* 2011; 306(17):1865-1873
6. The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med* 2011; 365:395-409.
7. NCCN Guidelines. Version 2.2019. Lung Cancer Screening. Available at: www.nccn.org
8. van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G, et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *Int J Cancer* 2007; 120: 868-74.
9. De Koning H, Van Der Aalst C, Ten Haaf et al. Effects of volume CT lung cancer screening: mortality results of the NELSON randomised-controlled population based trial. Presented at IASLC 19th World Conference on Lung Cancer
10. Pinsky PF, Church TR, Izmirlian G, et al. The National Lung Screening Trial: Results Stratified by Demographics, Smoking History and Lung Cancer Histology. *Cancer*. 2013 November 15; 119(22): 3976-3983
11. Pastorino U, Silva M, Sestini S, et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial. *Ann Oncol Epub* 2019 Apr 1, doi: 10.1093.
12. Pedersen JH, Ashraf H, Dirksen A, et al. The Danish randomized lung cancer CT screening trial-overall design and results of the prevalence round. *J Thoracic Oncol* 2009; 4(5):608e14.
13. 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 Prevent* 2012; 21(3):308e15.
14. Baldwin DR, Duffy SW, Wald NJ, et al. UK Lung Screen (UKLS) nodule management protocol: modelling of a single screen randomised controlled trial of low-dose CT screening for lung cancer. *Thorax* 2011; 66(4):308e13.
15. Becker N, Motsch E, Gross ML, et al. Randomized study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany: study design and results of the first screening round. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138(9): 1475e86.
16. Lopes Pegna A, Picozzi G, Mascalchi M, et al. Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. *Lung Cancer* 2009; 64(1):34e40.
17. Infante M, Cavuto S, Lutman F et al. DANTE Study Group. 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]: 1166-1175.
18. Veronesi G, Maisonneuve P, Spaggiari L, et al. Diagnostic Performance of LD-CT Screening for Lung Cancer over Five Years. *J Thorac Oncol*. 2014 Jul;9(7):935-9

6 Lo stato degli screening oncologici in Italia – anno 2017

Marco Zappa¹

¹Direttore dell'Osservatorio nazionale screening (ONS)

I dati che seguono si riferiscono all'attività svolta dai programmi di screening oncologici nel 2017 e ci dicono che, nonostante tutto, continuano i progressi nello sviluppo dei programmi organizzati, anche se si conferma un divario fra Centro-Nord e Sud-Isole.

Questi sono i numeri assoluti del 2017 considerando tutti gli screening e tutte le fasce di età: più di 14 milioni di inviti (14.044.330) e più di 6 milioni e 300mila test (6.336.579). Questo significa che nel 2017 fra l'80% e il 90% della popolazione italiana in età target per lo screening mammografico e per quello cervicale è stata regolarmente invitata, e circa il 75% per lo screening colorettaale.

Per maggiori informazioni: www.osservatorionazionale screening.it

Screening mammografico – anno 2017

La Tabella 33 riporta i dati dell'estensione effettiva degli inviti (proporzione della popolazione bersaglio annuo che ha effettivamente ricevuto un invito nel corso del 2017) nella fascia di età 50-69. Nel 2017 si è avuto un ulteriore aumento della copertura che ha raggiunto l'84% (oltre 3.425.000 inviti, 200.000 in più rispetto all'anno scorso). La copertura è praticamente completa nell'Italia settentrionale e centrale (riguarda più di 98 donne su 100 al Nord, e più di 94 su 100 al Centro) e ha visto un aumento anche al Sud, dove ha raggiunto 60 donne su 100. La partecipazione si attesta complessivamente al 60% con un differenziale di 24 punti percentuali fra Nord e Sud.

	Estensione degli inviti	Partecipazione all'invito
Nord	98%	68%
Centro	96%	56%
Sud-Isole	59%	46%
Italia (totale)	84%	60%

TABELLA 33. Estensione effettiva dello screening mammografico per area geografica (% di donne di età 50-69 che ricevono la lettera di invito rispetto alla popolazione target nel 2017) e partecipazione (% di donne che si sottopongono al test in seguito alla lettera di invito). Fonte survey ONS

L'insieme di questa attività ha portato alla individuazione nel corso del 2017 di 8.257 carcinomi fra i 50 e i 69 anni di età. Nel 2017 alcune Regioni o singoli programmi hanno invitato allo screening anche le donne nelle fasce di età 45-49 (a intervallo annuale) e 70-74 (con intervallo biennale) con modalità organizzative diverse. Per quanto riguarda la classe 45-49, nel 2017 sono state invitate 248.367 donne pari a circa il 10% della popolazione bersaglio. La regione Emilia Romagna ha una copertura praticamente completa anche in questa fascia di età. Complessivamente, circa il 68% delle donne invitate accetta l'invito.

Per quanto riguarda le donne 70-74enni, nel 2017 sono state invitate 179.213 donne, pari a circa il 22% della popolazione target, e 124.616 hanno risposto all'invito con una partecipazione che sfiora il 70%. Due Regioni (Emilia-Romagna e Umbria) invitano in maniera completa le donne fra i 70 e i 74 anni di età.

Screening Coloretale – Anno 2017

Nel 2017 sono stati invitati oltre 6 milioni di cittadini (6.018.023) di età compresa tra i 50 e i 69 anni a eseguire il test di screening: 68.893 a eseguire la rettosigmoidoscopia, gli altri la ricerca del sangue occulto (Sof). Inoltre sono stati invitati a eseguire il Sof altri 277.930 di età compresa fra i 70 e i 74 anni in particolare nella Regione Lazio e in Umbria. Lo screening coloretale, infatti, prevede in quasi tutta l'Italia la ricerca del sangue occulto nelle feci, mentre il Piemonte vede la proposta della rettosigmoidoscopia una volta nella vita a 58 anni di età e la ricerca del sangue occulto per coloro che non accettano la rettosigmoidoscopia. Il Lazio e l'Umbria estendono l'invito di screening fino a 74 anni.

Si è osservato un lieve aumento numerico degli inviti rispetto all'anno precedente (50.000 inviti in più), il che significa che i tre quarti della popolazione risulta ora invitata (75%). Si può vedere che al Nord e Centro siamo vicini alla copertura completa (90% Nord, 96% Centro). Al Sud, nonostante un leggero aumento rispetto all'anno precedente siamo ancora sotto il 50%. La partecipazione complessiva si attesta al 42% con venti punti percentuali di differenza fra Nord e Sud.^{Tabella 34}

Questa attività ha portato all'individuazione e al trattamento di 3.061 carcinomi e di 17.379 adenomi avanzati.

Nel corso del 2017 sono stati complessivamente 277.930 i soggetti con oltre 70 anni invitati allo screening coloretale. L'attività principale è stata svolta dai programmi della Regione Lazio. Complessivamente l'adesione all'invito tra gli ultra 70enni è stata del 55,9%

Screening cervicale – Anno 2017

Nel 2017 si osserva un notevole aumento della copertura della popolazione da invitare. Come nell'anno precedente si è tenuto conto del diverso intervallo previsto per il test Hpv (5 anni) rispetto al Pap test (3 anni). In confronto all'anno precedente sono aumentati il numero totale di inviti (4.065.728: 120.000 test in più rispetto al 2016). In particolare sono aumentati i test primari basati sull'Hpv: 1.235.712 donne sono state chiamate a effettuare il test Hpv invece del Pap test (il 30% del totale, 300.000 donne in più rispetto all'anno precedente). La partecipazione complessiva è del 41%, molto più bassa al Sud-Isole (24%).^{Tabella 35}

	Estensione degli inviti	Partecipazione all'invito
Nord	90%	50%
Centro	96%	36%
Sud-Isole	44%	30%
Italia (totale)	75%	42%

TABELLA 34. Estensione effettiva dello screening colonrettale per area geografica (% di soggetti di età 50-69 che ricevono la lettera di invito rispetto alla popolazione target nel 2017) e partecipazione (% di soggetti che si sottopongono al test in seguito alla lettera di invito). Fonte survey ONS.

	Estensione degli inviti	Partecipazione all'invito
Nord	90%	52%
Centro	100%	35%
Sud-Isole	76%	24%
Italia (totale)	88%	41%

TABELLA 35. Estensione effettiva dello screening cervicale per area geografica (% di donne di età 25-64 che ricevono la lettera di invito rispetto alla popolazione target nel 2017) e partecipazione (% di donne che si sottopongono al test in seguito alla lettera di invito). Fonte survey ONS

Questa attività ha portato nel 2017 all'individuazione e al trattamento di 3.925 lesioni CIN II +.

Ringraziamenti

Un ringraziamento al Cpo Piemonte (survey sullo screening cervicale e Sqtm), all'Azienda Zero del Veneto (survey sullo screening coloretale), all'Ispro Firenze (survey sullo screening mammografico).

7 Neoplasie per singole sedi

Colecisti e vie biliari

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

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

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

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

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

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

COLECISTI E VIE BILIARI	
Incidenza	Sono circa 5.400 i nuovi casi di tumore della colecisti e vie biliari attesi nel 2019 (2.400 negli uomini e 3.000 nelle donne).
Mortalità	La possibilità di morire a causa di un tumore della colecisti in Italia è pari a 1/186 negli uomini e 1/197 nelle donne.
Sopravvivenza a 5 anni	Il 17% dei maschi e il 15% delle femmine che hanno contratto queste neoplasie risultano ancora in vita a 5 anni dalla diagnosi (periodo 2005-2009) e rispetto ai quinquenni precedenti la speranza di vita appare lievemente migliorata. Come in altre neoplasie a prognosi severa, non si osservano significative differenze in ambito nazionale.
Sopravvivenza a 10 anni	La sopravvivenza dopo 10 anni dalla diagnosi risulta sovrapponibile alla sopravvivenza a 5 anni.
Fattori di rischio	<p>I fattori di rischio più noti, come la presenza di parassiti epatobiliari, colangite sclerosante primaria, cisti del tratto biliare, epatoliti e tossine sono associati con un'infiammazione cronica da un aumentato turnover cellulare. Altro fattore di rischio ben noto è rappresentato dai calcoli nell'albero biliare.</p> <p>Fattori di rischio di più recente acquisizione sono simili a quelli già noti per l'epatocarcinoma (HCC) e sono cirrosi, epatiti B o C croniche, obesità, diabete e alcol.</p> <p>Malattie cistiche del coledoco, come la sindrome di Caroli, sono malattie genetiche rare in cui le anomalie anatomiche del dotto pancreatico-biliare portano a un reflusso di enzimi pancreatici, colestasi e infiammazione delle vie biliari.</p>
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti. Per ulteriori approfondimenti consultare <i>Linee Guida AIOM</i> nel sito www.aiom.it
Trattamento	

Fattori di rischio

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

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

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

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

Incidenza

Sono circa 5.400 i nuovi casi di tumore della colecisti e vie biliari attesi nel 2019 (2.400 negli uomini e 3.000 nelle donne).^{Tabella 5}

La possibilità di sviluppare un tumore della colecisti nell'arco della vita è pari a 1/146 negli uomini e 1/163 nelle donne.^{Tabella 4}

In Italia la distribuzione del tumore della colecisti è disomogenea sia negli uomini (-10% al Centro e +8% al Sud rispetto al Nord) che nelle donne (+2% al Centro e +20% al Sud, rispetto al Nord).^{Tabella 16}

Mortalità

La possibilità di morire a causa di un tumore della colecisti in Italia è pari a 1/186 negli uomini e 1/197 nelle donne.^{Tabella 11}

La mortalità per tumore della colecisti in Italia negli uomini è, rispetto alle regioni del Nord, -2% al Centro e + 2% al Sud, ma nelle femmine è costantemente più elevata (8% al Centro e 14% al Sud).^{Tabella 18}

Sopravvivenza

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

Prevalenza

In Italia sono circa 15.600 le persone con pregressa diagnosi di tumore della colecisti e delle vie biliari.^{Tabella 23}

Anche per questi tumori, caratterizzati da una prognosi generalmente sfavorevole, la maggior parte delle persone si trova temporalmente in prossimità della diagnosi (il 37% entro i 2 anni, il 59% entro i 5 anni). Non si osservano marcate differenze tra le diverse aree del Paese.

Diagnosi precoce

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

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

Terapia

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

Il tipo di procedura chirurgica per un tumore trattabile chirurgicamente si basa

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

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

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

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

Le evidenze di letteratura a sostegno di un trattamento chemioterapico adiuvante nei tumori delle vie biliari derivano da due studi randomizzati²²⁻²³ ed una meta-analisi²⁴. Dai risultati di questi studi si può concludere che nei pazienti con carcinoma della colecisti e delle vie biliari intra- ed extra-epatiche sottoposti a resezione con intento curativo (R0 o R1) può essere preso in considerazione un trattamento chemioterapico a scopo adiuvante con 5-fluorouracile o gemcitabina. Più recentemente sono stati presentati i risultati di due importanti studi prospettici randomizzati di fase III: PRODIGE 12 – ACCORD 18 e BILCAP. Il primo ha confrontato un braccio di sola sorveglianza post-chirurgia con un trattamento adiuvante a base di GEMOX (gemcitabina + oxaliplatino) senza evidenziare differenze significative in termini di sopravvivenza libera da recidiva tra i due bracci (mediane: 30.4 mesi per il braccio di chemioterapia vs 22.0 mesi per il braccio di controllo; HR 0.83, 95% CI 0.58-1.19; p=0.31)²⁵. Lo studio BILCAP ha, invece, confrontato la sola chirurgia con un braccio sperimentale di chirurgia seguita da chemioterapia adiuvante con capecitabina. Quest'ultima ha dimostrato un vantaggio rispetto alla sola osservazione in termini di sopravvivenza libera da recidiva (HR 0.76, 95% CI 0.58-0.99; p=0.039)²⁶.

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

Il beneficio della chemioterapia sistemica rispetto alla sola terapia di supporto in pazienti con neoplasie bilio-pancreatiche non resecabili è stato dimostrato inizialmente in un trial randomizzato che ha mostrato un vantaggio statisticamente significativo a favore della chemioterapia in termini di sopravvivenza e di qualità di vita.²⁷ La gemcitabina è l'agente chemioterapico maggiormente impiegato nella terapia sistemica dei tumori delle vie biliari. La gemcitabina in monoterapia nelle neoplasie biliari avanzate

ottiene tassi di risposta oscillanti dal 9,4% al 36% con una sopravvivenza mediana raramente superiore a 8 mesi.^{28,29} Nel 2010 è stato pubblicato un trial randomizzato di fase II che ha confrontato la monoterapia con gemcitabina con l'associazione di gemcitabina e cisplatino nel trattamento di prima linea dei pazienti con tumori delle vie biliari in stadio avanzato. La sopravvivenza mediana nel gruppo cisplatino-gemcitabina è stata di 11,7 mesi, significativamente maggiore rispetto agli 8,1 mesi del gruppo trattato con sola gemcitabina; l'associazione dei due agenti ha anche dimostrato un significativo miglioramento della sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana rispetto alla monoterapia con gemcitabina (8 mesi vs 5 mesi).³⁰

BIBLIOGRAFIA

1. Khan SA, Toledano MB, Taylor-Robinson SD. Epidemiology, risk factors and pathogenesis of cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2008; 10:77-2.
2. Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011; 54:173-84.
3. Soreide K, Korner H, Havnen J, et al. Bile duct cysts in adults. *Br J Surg* 2004; 91:1538-48.
4. Lee TY, Lee SS, Jung SW, et al. Hepatitis B virus infection and intrahepatic cholangiocarcinoma in Korea: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1716-20.
5. Welzel TM, Mellekjaer L, Gloria G, et al. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma in a low-risk population: a nationwide case-control study. *Int J Cancer* 2007; 120: 638-41.
6. Zhou YM, Yin ZF, Yang JM, et al. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a case-control study in China. *World J Gastroenterol* 2008; 14:632-5.
7. Donato F, Gelatti U, Tagger A, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatitis C and B virus infection, alcohol intake, and hepatolithiasis: a case-control study in Italy. *Cancer Causes Control* 2001; 12:959-64.
8. Yamamoto S, Kubo S, Hai S, et al. Hepatitis C virus infection as a likely etiology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Sci* 2004; 95:592-5.
9. Lee S, Oh SY, Kim BG, et al. Second-line treatment with a combination of continuous 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin-C (conti-FAM) in gemcitabine-pretreated pancreatic and biliary tract cancer. *Am J Clin Oncol* 2009; 32:348-52.
10. Shaib YH, El-Serag HB, Nooka AK, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: a hospital based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1016-21.
11. Grainge MJ, West J, Solaymani-Dodaran M, et al. The antecedents of biliary cancer: a primary care case-control study in the United Kingdom. *Br J Cancer* 2009; 100:178-80.
12. Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, et al. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology* 2011; 54:463-71.
13. Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2012; 57:69-76.
14. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 [6 Suppl. 1]:1-144.
15. Akamatsu N, Sugawara Y, Hashimoto D, et al. Surgical strategy for bile duct cancer: advances and current limitations. *World J Clin Oncol* 2011; 2: 94-107.
16. Nishio H, Nagino M, Nimura Y. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma: the Nagoya experience. *HPB (Oxford)* 2005; 7:259-62.
17. Ito F, Agni R, Rettammel RJ, et al. Resection of hilar cholangiocarcinoma: concomitant liver resection decreases hepatic recurrence. *Ann Surg* 2008; 248:273-9.
18. Van Gulik TM, Kloek JJ, Ruys AT, et al. Multidisciplinary management of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor): extended resection is associated with improved survival. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37:65-71.
19. Cheng QB, Yi B, Wang JH, et al. Resection with total caudate lobectomy confers survival benefit in hilar cholangiocarcinoma of Bismuth type III and IV. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38:1197-203.
20. Cho MS, Kim SH, Park SW, et al. Surgical outcomes and predicting factors of curative resection in patients with hilar cholangiocarcinoma: 10-year single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 2012; 16:1672-9.
21. Fuks D, Regimbeau JM, Le Treut YP, et al. Incidental gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 Study Group. *World J Surg* 2011; 35:1887-97.
22. Takada T, Amano H, Yasuda H et al.: Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 95:1685-95, 2002
23. Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF et al.: Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA* 308:147-56, 2012

24. Horgan AM, Amir E, Walter T et al.: Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 30:1934-40, 2012
25. Edeline J, Bonnetain F, Phelip JM et al.: Gemox versus surveillance following surgery of localized biliary tract cancer: Results of the PRODIGE 12-ACCORD 18 (UNICANCER GI) phase III trial. *J Clin Oncol* 35 (suppl 4S; abstract 225), 2017
26. Primrose JN, Fox R, Palmer DH et al.: Adjuvant capecitabine for biliary tract cancer: The BILCAP randomized study. *J Clin Oncol* 35(suppl; abstr 4006), 2017
27. Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996; 7:593-600.
28. Penz M, Kornek GV, Raderer M. Phase II trial of two-weekly gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Ann Oncology* 2001; 12:183-6.
29. Valle JW, Wasan H, Johnson P, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised phase II study – the UK ABC-01 study. *Br J Cancer* 2009; 101:621-7.
30. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362:1273-81.

Colon e retto

Carmine Pinto e AIRTUM Working Group

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

COLON E RETTO	
Incidenza	Sono oltre 49.000 le nuove diagnosi di tumore del colon-retto attese nel 2019 (27.000 negli uomini e 22.000 nelle donne)
Mortalità	Nel 2016 sono stati osservati quasi 20.000 decessi per carcinoma del colon-retto (ISTAT), di cui il 54% negli uomini.
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni in Italia è pari al 66% per il colon e al 62% per il retto, omogenea tra uomini e donne. Le Regioni meridionali presentano valori inferiori di circa il 5-8% rispetto al Centro-Nord.
Sopravvivenza a 10 anni	La sopravvivenza dopo 10 anni dalla diagnosi risulta leggermente inferiore rispetto a quella a 5 anni, con valori pari al 64% per il colon e al 58% per il retto, omogenea tra uomini e donne.
Fattori di rischio	Si riconducono a stili di vita e familiarità. Fattori di rischio sono rappresentati da: consumo di carni rosse e di insaccati, farine e zuccheri raffinati, sovrappeso e ridotta attività fisica, fumo ed eccesso di alcol. Fattori di protezione sono rappresentati da: consumo di frutta e verdure, carboidrati non raffinati, vitamina D e calcio e dalla somministrazione di antinfiammatori non steroidei per lungo tempo. Ulteriori condizioni di rischio sono costituite dalla malattia di Crohn e dalla rettocolite ulcerosa. Suscettibilità ereditarie (2-5%) riconducibili a sindromi in cui sono state identificate mutazioni genetiche sono la poliposi adenomatosa familiare (FAP) e la sindrome di Lynch.
Diagnosi	La diagnosi viene effettuata con pancolonoscopia e biopsia per esame istologico. La stadiazione richiede l'esecuzione di TC torace-addome-pelvi. Nei tumori del retto medio- basso è necessaria l'esecuzione di RM pelvica.

Trattamento

Per i tumori localizzati è indicata chirurgia resettiva. Per i tumori del retto medio-basso localmente avanzati la chirurgia deve essere preceduta da chemio-radioterapia long course pre-operatoria o in casi selezionati da radioterapia short course pre-operatoria. Alla chirurgia fa seguito una chemioterapia adiuvante con una combinazione a base di fluoropirimidina e oxaliplatino nello stadio III o solo fluoropirimidina nel II stadio ad alto rischio di ricaduta. Nei tumori metastatici (stadio IV) per la scelta della terapia è richiesta la caratterizzazione molecolare del pezzo operatorio o biopsia al fine di valutare lo stato mutazionale di RAS (KRAS, NRAS) e BRAF. Il trattamento chemioterapico in questo stadio prevede l'impiego in sequenza di più linee di chemioterapia che comprendano una doppietta a base di fluoropirimidina e irinotecano o oxaliplatino in combinazione con un farmaco biologico quale cetuximab/panitumumab (per pazienti con il test per RAS wild type) o bevacizumab o aflibercept (quest'ultimo solo in seconda linea). È possibile anche l'impiego di una tripletta con i tre antitumorali in combinazione con bevacizumab o anti-EGFR. Nelle linee avanzate di terapia è possibile un trattamento con farmaci orali quali la trifluridina/tipiracil o il regorafenib. Nei pazienti con tumore metastatico con instabilità dei microsatelliti (MSI-H), che rappresentano circa il 4% di questo setting, primi risultati rilevanti sono stati ottenuti con l'impiego di checkpoint inibitori anti-PD1 in monoterapia (nivolumab, pembrolizumab) ed in combinazione con anti-CTL4 (ipilimumab). Nei pazienti con metastasi epatiche (o polmonari) resecabili o diventate resecabili dopo chemioterapia è indicata la chirurgia.

Fattori di rischio

Circa l'80% dei carcinomi del colon-retto insorge a partire da lesioni precancerose (adenomi con componente displastica via via crescente). Gli stili di vita e la familiarità sono da tempo chiamati in causa quali fattori di aumento del rischio di incidenza di queste lesioni. Tra i primi spiccano fattori dietetici quali il consumo di carni rosse e di insaccati, farine e zuccheri raffinati, il sovrappeso e la ridotta attività fisica, il fumo e l'eccesso di alcol.¹ Una protezione, oltre al controllo dei citati fattori di rischio, è conferita dal consumo di frutta e verdure, carboidrati non raffinati, vitamina D e calcio e dalla somministrazione di antinfiammatori non steroidei a dosi appropriate per lungo tempo.² Ulteriori condizioni di rischio sono costituite dalla malattia di Crohn e dalla rettocolite ulcerosa.^{3,4} Circa un terzo dei tumori del colon-retto presenta caratteristiche di familiarità ascrivibile a suscettibilità ereditarie:⁵ solo una parte di questo rischio familiare (2-5%) è riconducibile a sindromi in cui sono state identificate mutazioni genetiche associate ad aumento del rischio di carcinoma coloretale.^{6,7} Fra queste le sindromi caratterizzate dall'insorgenza di polipi, quali la poliposi adenomatosa familiare (FAP) e quelle non poliposiche come la sindrome di Lynch. L'ereditarietà è per lo più su base autosomica-dominante. Per gli individui appartenenti a gruppi familiari a rischio non ancora inquadrati in sindromi definite, il rischio di ammalare di carcinoma del colon-retto è circa doppio rispetto alla popolazione generale nel caso in cui sia presente un consanguineo di I grado, e più che triplo qualora quest'ultimo abbia contratto il tumore prima dei 50 anni di età.⁸

Incidenza

Sono oltre 49.000 le nuove diagnosi di tumore del colon-retto attese nel 2019 (27.000 negli uomini e 22.000 nelle donne).^{Tabella 5} I tumori del colon-retto rappresentano la terza neoplasia negli uomini (14%) e la seconda nelle donne (12%).^{Tabella 6} La possibilità di sviluppare un tumore del colon-retto nell'arco della vita è pari a 1/13 negli uomini e 1/21 nelle donne.^{Tabella 4} In Italia la distribuzione del tumore del colon-retto è molto disomogenea e riflette l'andamento degli screening oncologici. L'incidenza, rispetto alle

regioni del Nord, è più alta nelle regioni del Centro (sia negli uomini che nelle donne (+7%). Nelle Regioni del Sud è meno frequente (-6% uomini, -5% donne).^{Tabella 16}

Mortalità

Nel 2016 i decessi per il tumore del colon-retto sono stati quasi 20.000 (11.000 negli uomini e 9.000 nelle donne).^{Tabella 8} Il colon-retto è la seconda causa di morte sia negli uomini (11%) che nelle donne (12%).^{Tabella 9} La possibilità di morire per tumore del colon-retto è 1/28 negli uomini e 1/50 nelle donne. La mortalità per tumore del colon-retto rispetto al Nord, è negli uomini +4% al Centro^{Tabella 11} e -1% al Sud, nelle femmine +3% nelle regioni del Centro e del Sud.^{Tabella 18}

Sopravvivenza

Il carcinoma del colon-retto presenta complessivamente una prognosi favorevole rispetto a molti altri tumori solidi. La sopravvivenza a 5 anni dei tumori del colon-retto è pari a 65%, senza differenze tra maschi e femmine. Presenta valori elevati tra i pazienti giovani, passando dal 69% tra 15 e 44 anni al 54% tra gli anziani (75+).^{Tabella 20}

Le Regioni meridionali presentano indici di sopravvivenza inferiori di circa il 6-8% rispetto al Centro-Nord nei maschi e del 5-6% nelle femmine.^{Tabella 28}

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

Prevalenza

In Italia sono circa 481.000 le persone con pregressa diagnosi di tumore del colon-retto (16% negli uomini e 12% nelle donne).^{Tabella 23} In considerazione della stabile lieve tendenza al decremento della mortalità osservata da ormai lungo periodo, sono soprattutto l'incidenza (con la sempre maggiore tendenza alla diagnosi precoce e alla diffusione dei programmi di screening di questi ultimi anni) e la sostanziale buona sopravvivenza (tendente al miglioramento) a condizionare i "numeri" delle persone che convivono con questo tipo di diagnosi e la loro distribuzione lungo la storia clinica, con evidenti diverse esigenze assistenziali e di sostegno nel follow-up. Oltre 51.000 sono le persone che hanno sviluppato un tumore del colon-retto in Italia da più di 20 anni e oltre 117.000 tra i 10 e i 20 anni che possono considerarsi ormai guarite.^{Figura 12}

Diagnosi precoce

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

Terapia

La chirurgia è il più comune trattamento per il carcinoma del colon-retto.¹¹ La chemioterapia adiuvante contenente oxaliplatino in combinazione con 5-fluorouracile/acido folinico (regime FOLFOX) o capecitabina (regime XELOX) nei pazienti con linfonodi positivi (stadio III) dopo chirurgia “curativa” ha prodotto un significativo prolungamento della sopravvivenza rispetto al trattamento con solo 5-fluorouracile/acido folinico.^{12,13} Nel trattamento adiuvante dei pazienti in III stadio nessun vantaggio in sopravvivenza viene ottenuto con 5-fluorouracile/acido folinico in combinazione con irinotecan (regime FOLFIRI) rispetto al trattamento con solo fluoropirimidina.¹⁴ Nei pazienti in stadio II l’impiego della chemioterapia adiuvante a base di 5-fluorouracile/acido folinico rimane controverso e andrebbe limitato ai pazienti ad “alto rischio” (pT4, <12 linfonodi esaminati, occlusione/perforazione alla diagnosi). Negli studi di fase III disponibili (NSABP-C-08, AVANT, NSABP-C-07) nessun vantaggio è stato ottenuto con l’introduzione dei farmaci biologici (bevacizumab anticorpo monoclonale anti-VEGF, cetuximab anticorpo monoclonale anti-EGFR) in combinazione con la chemioterapia nel trattamento adiuvante. L’analisi dei “Pool data” del Progetto collaborativo dell’International Duration Evaluation of Adjuvant Therapy (IDEA), che prevedeva l’analisi pre-pianificata di sei studi clinici di fase III randomizzati, è stato finalizzato a valutare se una durata di chemioterapia adiuvante di tre mesi potesse avere un’efficacia non inferiore rispetto alla durata di sei mesi, finora standard, con l’obiettivo di ridurre la tossicità (neurotossicità) correlata all’oxaliplatino. Lo Studio non ha raggiunto l’obiettivo primario, e cioè la dimostrazione di non inferiorità dei tre mesi rispetto ai sei mesi di terapia, che quindi rimangono ad oggi la durata standard della chemioterapia adiuvante. Un’analisi per sottogruppo è stata suggestiva per una non inferiorità dei tre mesi rispetto ai sei mesi di terapia nel sottogruppo dei tumori a basso rischio di ricaduta.^{15,16}

Nella malattia metastatica il trattamento con tutti i tre farmaci antitumorali disponibili (5-fluorouracile/capecitabina, oxaliplatino e irinotecan) impiegati in linee successive di terapia ha raddoppiato la sopravvivenza rispetto alla chemioterapia con solo fluoropirimidina raggiungendo i 20-22 mesi.¹⁷ L’introduzione nella terapia dei nuovi farmaci biologici anti-angiogenetici (bevacizumab, aflibercept, ramucirumab) e anti-EGFR (cetuximab, panitumumab) ha determinato un ulteriore significativo miglioramento dell’efficacia clinica dei trattamenti,¹⁸⁻²⁹ con una sopravvivenza che può superare i 30 mesi. La caratterizzazione molecolare dei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico sulla base del test per le mutazioni di KRAS (codoni 12 e 13 dell’esone 2) ha rappresentato un importante progresso in questa patologia, permettendo di escludere dal trattamento con gli anticorpi monoclonali (mAb) anti-EGFR una popolazione resistente. In questo setting di pazienti nello studio CRYSTAL la combinazione FOLFIRI + cetuximab determinava un significativo vantaggio in sopravvivenza confrontata con la sola chemioterapia. Le mutazioni dei codoni 12 e 13 dell’esone 2 di KRAS hanno rappresentato fino all’agosto 2013 l’unico criterio previsto dalle agenzie regolatorie europee e nazionali (EMA, AIFA) per la selezione su base molecolare dei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico da sottoporre a trattamento con farmaci anti-EGFR. La popolazione KRAS *wild type* così considerata rappresentava circa il 60% dei carcinomi del colon-retto metastatici. Ulteriori approfondimenti nella carat-

terizzazione molecolare hanno permesso di individuare altre mutazioni che possono intervenire nella resistenza al trattamento con mAb anti-EGFR, rappresentate dalle mutazioni negli esoni 3 e 4 di KRAS e negli esoni 2, 3 e 4 di NRAS. La determinazione delle mutazioni di RAS (esoni 2, 3 e 4 di KRAS e di NRAS) viene attualmente richiesta per la selezione dei pazienti da sottoporre a terapia con mAb anti-EGFR. I pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico RAS *wild type* rappresentano circa il 40-45% del totale dei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico. È stato inoltre evidenziato che la presenza di mutazioni di BRAF, rilevabili in circa il 9% dei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico, ha un significato prognostico negativo e di resistenza alla chemioterapia.²⁴ Nello studio PRIME la popolazione di pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico RAS *wild type* ha presentato un significativo vantaggio in sopravvivenza con l'impiego del panitumumab in combinazione con FOLFOX rispetto alla sola chemioterapia (26 vs 20,2 mesi), mentre nei pazienti RAS "mutati" la combinazione con l'anticorpo anti-EGFR ha dimostrato un effetto detrimentalmente sulla sopravvivenza.²⁵ Allo stesso modo nello studio FIRE-3, che ha confrontato in prima linea la combinazione FOLFIRI + cetuximab verso FOLFIRI + bevacizumab, è stato osservato per i pazienti RAS *wild type* un vantaggio significativo in sopravvivenza per il regime FOLFIRI in combinazione con cetuximab rispetto alla combinazione con bevacizumab (33,1 vs 25,1 mesi).²⁶ Nello studio CALGB/SWOG 80405 che ha confrontato in prima linea i regimi FOLFOX/FOLFIRI + cetuximab vs FOLFOX/FOLFIRI + bevacizumab, in cui lo stato di RAS (KRAS e NRAS) è stato valutato però solo nel 55% di tutti i pazienti, non è stata rilevata una differenza statisticamente significativa in sopravvivenza tra le due combinazioni (32,0 vs 31,2 mesi) anche nell'associazione con il regime FOLFOX che costituiva il 73% dei pazienti in studio (32,5 vs 29 mesi).²⁷

In pazienti con malattia avanzata, non pretrattati e non selezionati per stato molecolare di RAS, un vantaggio statisticamente significativo in sopravvivenza libera da malattia è stato dimostrato nello studio TRIBE utilizzando il regime di chemioterapia a tre farmaci FOLFOXIRI (5-fluorouracile, oxaliplatino e irinotecan) + bevacizumab confrontato con la combinazione a due farmaci FOLFIRI + bevacizumab (12,1 vs 9,7 mesi). Il regime FOLFOXIRI + bevacizumab ha dimostrato un vantaggio in sopravvivenza (29,8 vs 25,8 mesi).^{29, 30} Di particolare interesse l'attività del regime di chemioterapia a tre farmaci nei pazienti con mutazione di BRAF anche indipendentemente dal farmaco biologico anti-angiogenetico o anti-EGFR impiegato in combinazione.²⁹⁻³¹

Nel setting di pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico e mutazione di BRAF, pretrattati, di particolare interesse sono i primi risultati della "Safety lead-In" dello Studio di fase III BEACON che valuta la combinazione di un anti-BRAF e di un anti-MEK, encorafenib e binimetinib, con il cetuximab.³²

In pazienti anziani e/o fragili non pretrattati la combinazione fluoropirimidina (capecitabina, 5-fluorouracile) + bevacizumab si è dimostrata efficace e ben tollerabile.^{33, 34} Nello studio randomizzato di fase III CORRECT il regorafenib, un nuovo farmaco orale *multitarget*, ha prodotto un vantaggio statisticamente significativo in sopravvivenza confrontato con la migliore terapia di supporto in pazienti in progressione dopo tutte le terapie standard.³⁵ In questo stesso setting di pazienti con malattia in progressione dopo terapie standard anche una nuova fluoropirimidina orale, denominata TAS-102, ha dimostrato nello studio RECURSE un miglioramento della sopravvivenza stati-

sticamente significativo.³⁶ Un ulteriore progresso è stato ottenuto con l'introduzione della chirurgia delle metastasi epatiche (e polmonari). Nei pazienti con metastasi epatiche resecabili alla diagnosi o divenute resecabili dopo chemioterapia di "conversione", la resezione delle metastasi permette una "lunga sopravvivenza" nel 15% dei pazienti operati.³⁷ Il 4-5% dei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico KRAS *wild type* presenta una positività per HER2. In questi pazienti, in progressione dopo più linee di terapia comprendenti anticorpi monoclonali anti-EGFR, un'interessante attività è stata osservata con la combinazione dei farmaci anti-HER2 trastuzumab e lapatinib, e più di recente anche con la combinazione pertuzumab più trastuzumab.^{38,39} In pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico pretrattati con instabilità dei microsatelliti (MSI-H), che rappresentano circa il 4% di questa popolazione, studi di immunoterapia hanno evidenziato una promettente attività di checkpoint inibitori anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) in monoterapia ed in combinazione con anti-CTLA4 (ipilimumab).⁴⁰⁻⁴²

Nel carcinoma localmente avanzato del retto (LARC) medio-basso (localizzato a <12 cm dal margine anale) la chemioterapia con 5-fluorouracile/capecitabina in combinazione con la radioterapia *long course* preoperatoria rappresenta lo standard di trattamento, riducendo in maniera statisticamente significativa l'incidenza di recidive locali. L'introduzione dell'oxaliplatino in combinazione con la fluoroprimidina nella chemio-radioterapia preoperatoria non determina un aumento significativo delle risposte patologiche complete e pertanto ad oggi non trova indicazione nella pratica clinica. L'impatto reale dell'aggiunta dell'oxaliplatino nel trattamento preoperatorio potrà essere valutato nei prossimi anni dopo un più lungo follow-up.⁴³⁻⁵¹

L'utilizzo della chemioterapia adiuvante nei pazienti con carcinoma del retto-medio basso sottoposti a chemio-radioterapia preoperatoria ha come elementi che contribuiscono alla decisione lo stadio clinico prima del trattamento preoperatorio e lo stadio patologico postchirurgia. La somministrazione di chemioterapia adiuvante nei pazienti con carcinoma del retto-medio basso sottoposti a chemio-radioterapia preoperatoria è stata prevista in tutti i più recenti trials di fase III randomizzati già riportati.⁴⁴⁻⁵¹ Recenti studi su ampie popolazioni hanno evidenziato un vantaggio in sopravvivenza associato all'impiego della chemioterapia adiuvante anche per i pazienti che hanno ottenuto una risposta patologica completa dopo chemio-radioterapia pre-operatoria.⁵²

In pazienti selezionati per estensione loco-regionale che non richiede un down-staging o per malattia metastatica (M1) sincrona con lesioni epatiche/polmonari resecabili può trovare indicazione la radioterapia *short course* preoperatoria integrata nel programma terapeutico.⁵³⁻⁵⁴

Nell'ambito di una ridefinizione della strategia di trattamento del LARC sono in corso studi che prevedono l'introduzione di una chemioterapia neoadiuvante/di induzione seguita da chemio-radioterapia *long-course* o *short course*.⁵⁵

BIBLIOGRAFIA

1. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 138:2029-43.
2. Marshall JR. Prevention of colorectal cancer: diet, chemoprevention and lifestyle. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37:73-82.
3. Freeman HJ. Colorectal cancer risk in Crohn disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14:1810-1.
4. Mellemkjaer L, Olsen JH, Frisch M, et al. Cancer in ulcerative colitis. *Int J Cancer* 1995; 60:330-3.
5. Czene K, Lichtenstein P, Hemminki K. Environmental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish Family-Cancer Database. *Int J Cancer* 2002; 99:260-6.
6. Ponz De Leon M, Benatti P, Rossi G, et al. Epidemiology of tumors of the colon and rectum. Ed. Ufficio Attività Grafiche, Modena 2006.
7. Jaspersion KW, Tuohy TM, Neklason DW, et al. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010; 138:2044-58.
8. Butterworth AS, Higgs JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2006; 42:216-27.
9. AIRTUR Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 [6 Suppl. 1]:1-144.
10. Osservatorio Nazionale Screening, <http://www.osservatorionazionale screening.it/content/i-numeri-degli-screening>
11. AIOM, Linea Guida, Carcinoma del colon-retto, 2015, www.aiom.it
12. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2343-51.
13. Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun JA, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus bolus 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) as adjuvant therapy for stage III colon cancer: Survival follow-up of study NO16968 (XELOXA). *ASCO GI* 2012, Abstract 388.
14. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol* 2009; 27:3117-25.
15. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378:1177-1188. J
16. Lieu C, Kennedy EB, Bergsland E, et al: Duration of oxaliplatin-containing adjuvant therapy for stage II colon cancer: ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2019; 37, Apr 15
17. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22:1209-14
18. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2335-42.
19. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26:2013-9.
20. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011; 29:2011-9.
21. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:663-71.
22. Douillard J, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III study of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX-4) compared with FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:4697-705.
23. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012; 30:2499-506.
24. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomized, double-blind, multicenter, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16:499-508.
25. Sorich MJ, Wiese M, Rowland A, et al. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol* 2015; 26 :13- 21.
26. Douillard J, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013; 369:1023-34.
27. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 10:165-75.
28. Lenz HJ, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. FOLFIRI or mFOLFOX6, combined with BV or CET, are 1st-line treatments for MCRC. The optimal antibody combination is unknown. *Proc ESMO* 2014, Abstr 5010.
29. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014; 371:1609-18.
30. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorec-

- tal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015; 16:1306-15.
31. Geissler M, Martens UM, Knorrnschild JR et al: VOLFI: mFOLFOXIRI plus panitumumab versus FOLFOXIRI in first-line treatment of patients with RAS-wilde type metastatic colorectal cancer (mCRC): a randomized phase II trial of AIO (AIO-KRK- 0109). *Proc ESMO 2017*, Abstr 4750
 32. Van Cutsem E, Huijberts S, Grothey A et al: Binimetinib, Encorafenib, and Cetuximab Triplet Therapy for Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Safety Lead-In Results From the Phase III BEACON Colorectal Cancer Study. *J Clin Oncol* 2019; 37, 20 Mar
 33. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:1077-85.
 34. Pinto C, Antonuzzo L, Porcu L, et al. Efficacy and safety of bevacizumab combined with fluoropyrimidine monotherapy for unfit or older patients with metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer* 2016.; 16: 61-72.
 35. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previous treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicenter, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 303-12.
 36. Mayer RJ, Van Cutsem EV, Falcone F, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:1909-19.
 37. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol* 2009; 27:1829-35.
 38. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERA-CLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:238-46.
 39. Meric-Bernstam F, Hurwitz F, Raghav KPS et al: Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from multicenter, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 2019; 20: 518.530.
 40. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372:2509-20.
 41. Overman MJ, McDermont R, Leach JL, et al.: Nivolumab in patients with DNA mismatch repair deficient or microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer [CheckMate 142]: an open-label, multicenter, Phase II study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1182-1191. .
 42. Overman MJ, Lonasrdi S, Wong Kym, et al: Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair deficient or microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36: 773-79.
 43. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal Cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1731-40.
 44. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: Results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24:4620-5.
 45. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:1114-23.
 46. Hofheinz R, Wenz FK, Post S, et al. Chemoradiotherapy with apicitabine versus 5-fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicenter, non-inferiority, phase III trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:579- 88.
 47. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol* 2010; 28:1638-44.
 48. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29:2773-80.
 49. O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, et al. Multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trial R-04. *J Clin Oncol* 2014; 32:1927-34.
 50. Rodel C, Liersch T, Becker H, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomized phase III trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:679-87.
 51. Schmoll HJ, Haustermans K, Price TJ, et al. Preoperative and postoperative chemoradiotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine alone in locally advanced rectal cancer: first results of the PETACC-6 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013; 32:Abstr 3531.
 52. Polanco PM, Mokdad AA, Zhu H, Choti MA, et al. Association of Adjuvant Chemotherapy With Overall Survival in Patients With Rectal Cancer and Pathologic Complete Response Following Neoadjuvant Chemotherapy and Resection. *JAMA Oncol*. 2018 Apr 19. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0231
 53. Van Gjin W, Marijnen CAM, Ntgated ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicenter, randomized controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011; 12:575-82.
 54. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer. *Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04*. *J Clin Oncol* 2012; 30:3827- 33.
 55. Cercek A, Roxburgh CSD, Strombom P, et al: Adoption of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer. *JAMA Oncol* 2018; Jun 14

Esofago

Vanna Chiarion Sileni e AIRTUM Working Group

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

ESOFAGO	
Incidenza	Nel 2019 sono stimati in Italia quasi 2.000 nuovi casi: 1.500 nei maschi, 500 nelle femmine (rispettivamente 1 e 0,3% di tutte le neoplasie).
Mortalità	Nel 2016 sono stati quasi 2.000 i decessi per tumore dell'esofago (1.500 uomini e 500 donne) in Italia (dati ISTAT).
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni è pari al 13%, con livelli leggermente inferiori al Sud (11%) rispetto al Centro-Nord (14%).
Sopravvivenza a 10 anni	La sopravvivenza dopo 10 anni dalla diagnosi risulta leggermente inferiore (11%) rispetto a quella a 5 anni.
Fattori di rischio	Fumo e alcol per la forma squamosa. GERD e sovrappeso seguiti da fumo e alcol per l'adenocarcinoma.
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti.
Trattamento	Per ulteriori approfondimenti consultare <i>Linea Guida AIOM</i> nel sito www.aiom.it

Fattori di rischio

I tumori maligni dell'esofago si presentano con istotipi diversi: il *carcinoma a cellule squamose* (SCC) e l'*adenocarcinoma* (AD) rappresentano oltre il 95%, il rimanente 5% è costituito da *carcinomi a piccole cellule, verrucosi, mucoepidermoidi, adenoidocistici, carcinosarcomi, sarcomi* (leiomiomasarcomi, fibrosarcomi e GIST), *melanomi, linfomi e NET*. Da oltre un decennio il rapporto fra SCC e AD ha iniziato a invertirsi con velocità maggiore nel Nord Europa e in Nord America e la mortalità per AD ha ora raggiunto quella per SCC.

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

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

La predisposizione familiare al SCC è stata osservata in presenza di polimorfismo del gene ALDH2 (aldeide deidrogenasi 2) con incremento dell'effetto cancerogeno dei metaboliti alcolici,⁵ e nella tilosi (NEPPK), disordine genetico segregante con modalità autosomica dominante (gene TOC).⁶ Nel processo cancerogenetico del SCC giocano un ruolo determinante anche mutazioni di geni coinvolti nella replicazione cellulare

(TP53), così come l'amplificazione del gene della ciclina D1, l'inattivazione trascrizionale del gene FHIT e l'alterazione del gene DLC-1 (*deleted in lung and oesophageal cancer*).⁷ Anche la sindrome di Bloom e la sindrome di Fanconi, autosomiche recessive, caratterizzate da instabilità cromosomica e da sviluppo di neoplasie linfomatopoietiche, si associano ad aumentata incidenza di SCC esofageo dopo i 20 anni.⁸

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

La diagnosi di EB richiede la presenza nell'esofago distale di epitelio colonnare per una lunghezza di almeno 1 cm, con presenza di metaplasia intestinale alla valutazione istologica. L'EB rappresenta la principale condizione precancerosa dell'AD esofageo⁸ e l'insorgenza di adenocarcinoma è stimata in 6,3 casi ogni 1.000 pazienti/anno di follow-up. La principale causa della metaplasia intestinale è il reflusso gastroesofageo, per l'azione lesiva dell'acido cloridrico, degli acidi biliari e degli enzimi pancreatici (più pericoloso il reflusso duodenale). La presenza di reflusso biliare severo, sintomatico e di lunga durata, e la lunghezza del Barrett sono correlati ad un aumento del rischio di AD esofageo da 7 a 40 volte. Anche il fumo di sigaretta è fattore di rischio. La presenza di obesità con alto Body Mass Index aumenta il rischio fino a 3 volte rispetto a un BMI nei limiti di norma e l'obesità addominale è fattore specifico e indipendente.⁹ L'infezione da *Helicobacter pylori* ha un moderato effetto protettivo.¹⁰

La predisposizione genetica per AD ed esofago di Barrett è supportata da evidenze epidemiologiche, con insorgenza più frequente e più precoce nella popolazione maschile di razza bianca. La presenza di cluster familiari di AD esofageo orienta per una ereditarietà autosomica dominante, anche se gli alleli coinvolti non sono ancora stati identificati. Una variante del gene della glutatione transferasi (GSTP1), responsabile della detossificazione di vari carcinogeni, è stata associata ad aumentato rischio sia di esofago di Barrett (in età giovane negli affetti) sia di AD. Altre alterazioni geniche riportate in associazione ad un aumentato rischio sono mutazioni di TP53, CDKN2A, inattivazione trascrizionale di FHIT, perdita di eterozigosi in APC, varianti del gene MHC nella regione codificante per FOXP1.¹¹

Incidenza

Sono circa 2.000 i nuovi casi di tumore dell'esofago stimati in Italia nel 2019: 1.500 nei maschi, 500 nelle femmine. La possibilità di sviluppare un tumore dell'esofago nell'arco della vita è pari a 1/208 negli uomini^{Tabella 5} e 1/859 nelle donne.^{Tabella 4}

In Italia la distribuzione del tumore dell'esofago è meno frequente nel Centro Sud sia negli uomini (-47% al Centro e -51% al Sud) che nelle donne (-33% al Centro e -56% al Sud).^{Tabella 16}

Mortalità

Nel 2016 in Italia sono stati quasi 2000 i decessi per tumore dell'esofago.^{Tabella 8} La possibilità di morire a causa di un tumore dell'esofago in Italia è pari a 1/209 negli uomini e 1/939 nelle donne.^{Tabella 11} La distribuzione del tumore dell'esofago è più bassa al Centro Sud sia negli uomini (-48% al Centro, -52% al Sud) che nelle donne (-40% al Centro e -53% al Sud).^{Tabella 18}

Sopravvivenza

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

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

Prevalenza

In Italia i pazienti con pregressa diagnosi di tumore dell'esofago sono quasi 8.000.^{Tabella 23} Il tasso di prevalenza per 100.000 abitanti è un po' più alto al Nord rispetto alle Regioni del Centro-Sud.¹³ Appena il 38% dei casi prevalenti ha affrontato la diagnosi da oltre 5 anni. La proporzione maggiore di casi prevalenti si osserva nella fascia di età 75+ (28/100.000).¹³

Diagnosi precoce

Non ci sono evidenze a supporto di efficacia dello screening endoscopico nel ridurre la mortalità per neoplasia esofagea a causa di bassa incidenza, bassa accettabilità e costi elevati che si sommerebbero ai disagi di una diagnosi di Barrett asintomatico o paucisintomatico. In presenza di Barrett con displasia di alto grado (HGD) assimilata a carcinoma iniziale vi è indicazione alla mucosectomia endoscopica (EMR) che somma all'efficacia terapeutica, quando l'eradicazione è completa, i vantaggi diagnostici nel valutare accuratamente il grado di infiltrazione e i margini. L'ED con displasia va gestito in centri multidisciplinari con esperienza di almeno 10 casi/anno; una adeguata esperienza nell'esecuzione di EMR si acquisisce dopo almeno 30 ablazioni endoscopiche. L'ablazione con radiofrequenze (RF) o con crioterapia ha uguale efficacia terapeutica solo quando vi è certezza di interessamento esclusivo della mucosa.¹⁴⁻¹⁶

Trattamento

La diagnosi è istologica su biopsia endoscopica; la citologia non è adeguata. L'esofago può essere sede di metastasi di altre neoplasie (polmone, mammella, tiroide, melanoma e linfomi). L'endoscopia deve fornire la distanza dello sfintere esofageo superiore e inferiore dall'arcata dentaria in cm, e la distanza di inizio e termine della neoplasia.¹⁷ L'ecoendoscopia (EUS) è il metodo più sensibile per definire il livello di infiltrazione e la presenza di adenopatie peritumorali, ma è operatore-dipendente;¹⁸ va riservata ai pazienti candidati alla chirurgia o a mucosectomia dopo l'esecuzione della TC.

La TC convenzionale,¹⁹ torace e addome, è adeguata per rilevare le metastasi a distanza. L'endoscopia in presenza di lesioni sovracarenali deve comprendere la panendoscopia delle vie aeree superiori, la valutazione della motilità delle corde vocali e della situazione broncopolmonare, indispensabili per la valutazione chirurgica.^{20,21} L'ecografia, l'esame più sensibile per la valutazione delle stazioni linfonodali laterocervicali sopraclaveari, è indicata nella stadiazione delle lesioni sovracarenali. Le lesioni della EGJ vanno classificate secondo Siewert. Analisi della funzionalità midollare, renale, epatica, cardiaca, polmonare, profilo proteico e valutazione dietetica in caso di calo

ponderale maggiore del 10% sono indispensabili nella pianificazione del piano terapeutico.^{22,23}

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

L'analgia peridurale postoperatoria e la rapida mobilizzazione del paziente riducono sensibilmente le complicanze respiratorie e il leakage anastomotico, riducendo la mortalità perioperatoria.²⁸ L'esofagectomia palliativa è un'opzione rara da considerare solo in caso di sanguinamento e/o perforazione con impossibilità a trattamento chemio-radioterapico (CRT). Nei pazienti con neoplasia localmente avanzata, ma resecabile e non metastatica (>cT2 e/o N positivo, comprese le metastasi linfonodali al tripode celiaco), la CRT preoperatoria e, per l'AD, sia la CT perioperatoria che la CRT aumentano la percentuale di resezioni radicali e la sopravvivenza globale a 3 e 5 anni rispetto alla sola chirurgia.^{29,30} Il vantaggio della CRT nell'AD va bilanciato con la maggiore morbilità rispetto alla sola CT. Nessuna metodologia di ristadiatione è affidabile quanto la chirurgia nel definire la risposta al trattamento preoperatorio²⁹ e l'intervallo suggerito fra questo e la chirurgia è di 6-8 settimane.³² La CRT definitiva è riservata ai pazienti con localizzazione all'esofago cervicale (entro 5 cm dallo sfintere esofageo superiore) e ai pazienti con SCC in risposta clinica completa con rischio chirurgico elevato (>5% mortalità perioperatoria).³³

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

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

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

pirimidine con 3 cicli prima dell'intervento e 3 dopo.³⁷ La CRT preoperatoria pur più tossica della sola CT preoperatoria^{38,39} nell'insieme non è più tossica dell'intera CT perioperatoria.

Nei pazienti con AD metastatico con HER-2 (15-30%) iperespresso in immunoistochimica (3+) o 2+ con conferma di amplificazione alla FISH, vi è un prolungamento di sopravvivenza a 16 mesi associando il trastuzumab a cisplatino/fluoropirimidine.⁴⁰ Nella malattia metastatica rimangono efficaci le combinazioni con derivati del platino associati a fluorouracile o a taxani e la chemioterapia di seconda linea prolunga la OS rispetto alla BSC.⁴¹

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

I migliori risultati nel prolungare la sopravvivenza a lungo termine si stanno ottenendo con gli inibitori dell'immunocheckpoint, con dati più consolidati per gli adenocarcinomi. Il nivolumab nello studio Attraction-02 ha portato la OS a 2 anni al 26,6% rispetto al 10% del placebo.⁴⁴ Il Pembrolizumab ha dimostrato, nello studio Keynote 012⁴⁵ e Keynote 059⁴⁶, una durata di risposta di 16,3 mesi nei pazienti PD-L1 positivi vs 8,4 mesi nei negativi e un 57% di risposta nei pazienti con instabilità microsatellitare (MSI-H). L'FDA ha registrato il pembrolizumab per la seconda linea metastatica e il nivolumab è registrato in Giappone per i pazienti chemiorefrattari. Nello studio di fase III, in seconda linea metastatica in SCC e AD (Siewert I) il pembrolizumab a 200 mg flat, si è dimostrato superiore alla CT (taxolo o CPT11, a scelta) in termini di OS a 12 mesi: 43% vs 20% e di OS mediana: 9,3 mesi vs 6,7 mesi, nei pazienti con score combinato di espressione di PD-L1 $\geq 10\%$, la differenza non è invece significativa nella popolazione globale.⁴⁷

In entrambi gli istotipi, in presenza di recidiva loco-regionale isolata non irradiata o al di fuori del campo del precedente trattamento, una CRT con campo limitato alla sede della recidiva può consentire un efficace controllo della malattia, anche con la stessa chemioterapia utilizzata in preoperatoria nel caso di precedente risposta al trattamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
2. Yokoyama A, Muramatsu T, Ohmori T, et al. Alcohol-related cancers and aldehyde dehydrogenase-2 in Japanese alcoholics. *Carcinogenesis* 1998; 19:1383-7.
3. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research (Eds). Food nutrition, physical activity and the prevention of cancer: A global perspective. Second Expert Report AICR: Washington DC, 2007.
4. He D, Zhang DK, Lam KY, et al. Prevalence of HPV infection in esophageal squamous cell carcinoma in Chinese patients and its relationship to the p53 gene mutation. *Int J Cancer* 1997; 72:959-64.
5. Cui R, Kamatani J, Takahashi A, et al. Functional variants in ADH1B and ALDH2 coupled with alcohol and smoking synergistically enhance esophageal cancer risk. *Gastroenterology* 2009; 137:1768-75.
6. Kelsell DP, Risk JM, Leigh IM, et al. Close mapping of the focal non-epidermolytic palmoplantar keratoderma (PPK) locus associated with oesophageal cancer (TOC). *Hum Mol Genet* 1996; 5:857-60.
7. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (Eds). World Health Organization Classification of Tumours of the Digestive System, Fourth Edition, IARC PRESS, Lyon 2010.

8. Kruipers EJ. Barrett Esophagus and life expectancy: implications for screening? *Gastroenterol* 2011; 7:689-91.
9. Corley DA, Kubo A, Zhao W. Abdominal obesity and the risk of esophageal and gastric cardia carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17:352-8.
10. Graham DY. The changing epidemiology of GERD: geography and helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1462-70.
11. The esophageal adenocarcinoma Genetics Consortium & The Wellcome Trust Case control Consortium: Common variant at the MHC locus and chromosome 16q24.1 predispose to Barrett's esophagus. *Nature Genetics* 2012; 44:1131-8.
12. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia, rapporto 2016: Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2017; 41 (2): Suppl. 1.
13. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. Italian cancer figures, report 2014: Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6 Suppl. 1):1-144.
14. Weusten B, Bisschop R, Coran E, et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus - an American society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* 2017; 49, 191-198
15. Shaheen NJ, Peery AF, Overholt BF, et al. Biopsy depth after radiofrequency ablation of dysplastic Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2010; 72 (3):490-6.
16. Chennat J, Konda VJ, Ross AS, et al. Complete Barrett's eradication endoscopic mucosal resection: an effective treatment modality for high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma - an American single-center experience. *Am J Gastroenterol* 2009;104 (11):2684-92.
17. Palmes D, Bruwer M, Bader FG, et al. Diagnostic evaluation, surgical technique, and perioperative management after esophagectomy: consensus statement of the German Advanced Surgical Treatment Study Group. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396 (6):857-66.
18. Choi J, Kim SG, Kim JS, et al. Comparison of endoscopic ultrasonography (EUS), positron emission tomography (PET), and computed tomography (CT) in the preoperative locoregional staging of resectable esophageal cancer. *Surg Endosc* 2010; 24 (6):1380-6.
19. Thurau K, Palmes D, Franzius C, et al. Impact of PETCT on primary staging and response control on multimodal treatment of esophageal cancer. *World J Surg* 2011; 35 (3):608-16.
20. Riedel M, Hauck RW, Stein HJ, et al. Preoperative bronchoscopic assessment of airway invasion by esophageal cancer: a prospective study. *Chest* 1998; 113 (3):687-95.
21. Ott K, Bader FG, Lordick F, et al. Surgical factors influence the outcome after Ivor-Lewis esophagectomy with intrathoracic anastomosis for adenocarcinoma of the esophagogastric junction: a consecutive series of 240 patients at an experienced center. *Ann Surg Oncol* 2009;16 (4):1017-25.
22. Leuenberger M, Kurmann S, Stanga Z. Nutritional screening tools in daily clinical practice: the focus on cancer. *Support Care Cancer* 2010;18 Suppl. 2:S17-27.
23. Bozzetti F, Mariani L, Lo Vullo S, et al. The nutritional risk in oncology: a study of 1,453 cancer outpatients. *Support Care Cancer* 2012; 20 (8):1919-28.
24. Stiles BM, Naser A, Mirza Fa, et al. Worldwide Esophageal Cancer Collaboration Guidelines for lymphadenectomy predict survival following neoadjuvant therapy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42:659-64.
25. Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW, et al. Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. *Ann Surg* 2010; 251 (1):46-50.
26. Sgourakis G, Gockel I, Radtke A, et al. Minimally invasive versus open esophagectomy: meta-analysis of outcomes. *Dig Dis Sci* 2010; 55 (11):3031-40.
27. Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007; 246 (6):992-1000; discussion 00-1.
28. Michelet P, Roch A, D'Journo XB, et al. Effect of thoracic epidural analgesia on gastric blood flow after oesophagectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51 (5):587-94.
29. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008; 26 (7):1086-92.
30. Stahl M, Waltz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; 27 (6):851-6.
31. Schneider PM, Metzger R, Schaefer H, et al. Response evaluation by endoscopy, rebiopsy, and endoscopic ultrasound does not accurately predict histopathologic regression after neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer. *Ann Surg* 2008; 248 (6):902-8.
32. Urschel JD, Vasan H, Blewett CJ. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemotherapy and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2002; 183 (3):274-9.
33. Ott K, Lordick F, Molls M, et al. Limited resection and free jejunal graft interposition for squamous cell carcinoma of the cervical oesophagus. *Br J Surg* 2009; 96 (3):258-66.
34. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345 (10):725-30.
35. Sgourakis G, Gockel I, Karaliotas C, et al. Survival after chemotherapy and/or radiotherapy versus

- self-expanding metal stent insertion in the setting of inoperable esophageal cancer: a case-control study. *BMC Cancer* 2012; 12:70.
36. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Pre-operative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366 (22):2074-84.
37. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355 (1):11-20.
38. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20 (8):1996-2004.
39. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24 (31):4991-7.
40. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376 (9742):687-97.
41. Janowitz T, Thuss-Patience P, Marshall A, et al. Chemotherapy vs supportive care alone for relapsed gastric, gastroesophageal junction, and esophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of patients-level data. *Br J Cancer*. 2016; 114: 381-387
42. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383:31-9.
43. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucitumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW); a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:1224-35.
44. Kang YK, Boku N, Satoh T, et al.: Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:2461-2471
45. Muro K, Chung HC, Shankaran V, et al: Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016
46. Bang Y-J, Muro K, Fuchs CS, et al.: KEYNOTE-059 cohort 2: safety and efficacy of pembrolizumab (pembro) plus 5-fluorouracil (5-FU) and cisplatin for first-line (1L) treatment of advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:4012
47. Takashi K, Kei M, Eric F, et al: pembrolizumab versus chemotherapy as second-line therapy for advanced esophageal cancer: Phase III KEYNOTE-181 study. *ASCO GI*, 2019 ab 2, oral session.

Fegato

Carmine Pinto e AIRTUM Working Group

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

FEGATO	
Incidenza	Sono 12.600 i nuovi casi attesi nel 2019, il 3% di tutti i nuovi casi di tumore, con un rapporto di circa 2:1 tra maschi e femmine.
Mortalità	Nel 2016 in Italia si sono verificati oltre 9.700 decessi per tumore del fegato (dati ISTAT).
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumore del fegato in Italia è pari al 20%, omogenea tra uomini e donne e tra aree geografiche.
Sopravvivenza a 10 anni	La sopravvivenza dopo 10 anni dalla diagnosi è pari al 10%.
Fattori di rischio	Oltre il 70% dei casi di tumori primitivi del fegato è riconducibile a fattori di rischio noti, quali l'infezione da virus dell'epatite C (HCV) e da virus dell'epatite B (HBV). Nelle aree del Nord Italia circa un terzo dei tumori del fegato è peraltro attribuibile all'abuso di bevande alcoliche. Ulteriori fattori di rischio sono rappresentati da: aflatossine (in particolare Asia orientale e Africasub-sahariana) assunte con l'alimentazione, emocromatosi, deficit di α -1-antitripsina, obesità (specie se complicata da presenza di diabete) e steato-epatite non alcolica. Anche il fumo di tabacco è stato riconosciuto tra i fattori di rischio.
Diagnosi	Imaging con ecografia, TC o RM; biopsia con esame istologico (non necessaria in caso di diagnosi inequivocabile alle immagini strumentali); dosaggio dell'alfa-fetoproteina nel sangue.
Trattamento	La definizione del trattamento è correlata all'estensione (in particolare locale) di malattia e allo stato di funzionalità epatica. Terapia chirurgica dalla resezione epatica fino al trapianto di fegato; trattamento locale ablativo con differente modalità o di chemioembolizzazione attraverso cateterearterioso (TACE); nelle forme più avanzate, non candidate a trattamento locale, terapia sistemica con l'inibitore multitarget sorafenib.

Fattori di rischio

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

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

Incidenza

Sono circa 12.600 (8.000 negli uomini 4.600 nelle donne) i nuovi casi attesi in Italia nel 2019.^{Tabella 5} La possibilità di sviluppare un tumore del fegato nell'arco della vita è 1/37 negli uomini e 1/102 nelle donne.^{Tabella 4} Il tumore del fegato è meno frequente nelle regioni del Centro sia negli uomini (-32%) che nelle donne (-27%), mentre al Sud è meno frequente nei maschi (-5%) e più frequente nelle femmine (+19%).^{Tabella 16}

Mortalità

Nel 2016 in Italia si sono verificati oltre 9.700 decessi per tumore del fegato, 6.428 negli uomini e 3.274 nelle donne (ISTAT).^{Tabella 8} La possibilità di morire a causa di un tumore al fegato in Italia è pari a 1/40 negli uomini e 1/102 nelle femmine.^{Tabella 11} La mortalità è in calo al Centro (-39% nei maschi e nelle femmine), mentre al Sud è pari a -1% negli uomini e +22% nelle donne.^{Tabella 18}

Sopravvivenza

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

Prevalenza

In Italia risiedono 33.701 persone con pregressa diagnosi di carcinoma epatico (24.504 uomini e 9.197 donne).^{Tabella 23} Anche per questi tumori, caratterizzati da una prognosi generalmente sfavorevole, la maggior parte delle persone si trova temporalmente in prossimità della diagnosi (il 45% entro i 2 anni, il 76% entro i 5 anni). Tra gli ultrasessantacinquenni la proporzione di persone con tumore è del 25% superiore ai 60-74enni (147/100.000 vs 106) e oltre il quintuplo rispetto ai 45-59enni. Si osserva, come in altre neoplasie, un gradiente di distribuzione fra le diverse aree del Paese: 49 e 45/100.000 sono le proporzioni osservate rispettivamente nel Nord Ovest e nel Nord Est, 29 al Centro e 37 al Sud.⁶

Diagnosi precoce

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

Terapia

La strategia di trattamento per l'epatocarcinoma è in rapporto con la diffusione della malattia e lo stato di funzionalità epatica. Differenti classificazioni in stadi hanno considerato vari parametri e score.⁷

La Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Classification ha correlato gli stadi di

malattia con la modalità di trattamento.⁸ Nello stadio iniziale i pazienti con sufficiente parenchima epatico funzionante possono essere sottoposti a resezione chirurgica e meno spesso a trapianto di fegato. Negli stadi intermedi sono indicati trattamenti ablativi locali con radiofrequenza e di chemioembolizzazione attraverso catetere arterioso (TACE). Negli stadi avanzati di malattia i pazienti con buona funzionalità epatica (Child A) possono essere sottoposti a terapia con sorafenib, un inibitore multichinamico, che nello studio di fase III SHARP confrontato con placebo ha determinato un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza globale.⁹

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

Il tivantinib, un selettivo inibitore di c-Met, confrontato con placebo in uno studio di fase III in pazienti già sottoposti ad una precedente terapia sistemica confrontato con il placebo non ha raggiunto vantaggi in sopravvivenza¹⁶. Nei due studi di fase III SARAH e SIRveNIB, che confrontavano la Selective Internal Radiotherapy (SIRT) con microsfere caricate con ittrio-90 iniettate attraverso l'arteria epatica verso il sorafenib, la SIRT non ha mostrato vantaggio in termini sia di sopravvivenza globale che di sopravvivenza libera da progressione, presentando una migliore tollerabilità e valutazione di qualità di vita.¹⁷⁻¹⁹

Promettenti risultati sono stati osservati negli studi di immunoterapia con checkpoint inibitori anti-PD-1, quali il nivolumab ed il pembrolizumab, in pazienti con malattia avanzata che non tolleravano o in progressione dopo sorafenib.¹⁹⁻²¹ Sono in corso diversi studi che valutano in questo setting di pazienti la combinazione di anti-PD1 e anti-PD-L1 con immunocheckpoint inibitori anti-CTLA e piccole molecole/anticorpi monoclonali ad attività antiangiogenetica.²² La chemioterapia sistemica nell'epatocarcinoma presenta scarsa efficacia e attualmente non trova un sostanziale impiego in questa patologia neoplastica. Tra gli antitumorali la doxorubicina rappresenta il farmaco maggiormente attivo. La combinazione di sorafenib con la doxorubicina non ha dimostrato vantaggio in sopravvivenza rispetto al solo sorafenib con incremento della tossicità.²³ Uno studio di fase III in popolazione asiatica ha dimostrato un vantaggio in risposte obiettive e tempo alla progressione con la combinazione 5-fluorouracile/acido folinico e oxaliplatino (FOLFOX) nei confronti della doxorubicina.²⁴

BIBLIOGRAFIA

1. Fusco M, Girardi E, Piselli P, et al. Epidemiology of viral hepatitis infections in a area of southern Italy with higher incidence rates of liver cancer. *Eur J Cancer* 2008; 44:847-53.
2. Dal Maso L, Lise M, Zambon P, et al. Incidence of primary liver cancer in Italy between 1988 and 2002: an age-period-cohort analysis. *Eur J Cancer* 2008; 44:285-92.
3. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vol. 82. Some traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalene and styrene. IARC, Lyon France, 2002.
4. Polesel J, Zucchetto A, Montella M, et al. The impact of obesity and diabetes mellitus on the risk of hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2009; 20:353-7.
5. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vol. 83. Tobacco, smoke and involuntary smoking. IARC, Lyon France, 2004.
6. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6 Suppl. 1):1-144.
7. Huitzil-Melendez FD, Capanu M, O'Reilly EM, et al. Advanced hepatocellular carcinoma: which staging systems best predict prognosis? *J Clin Oncol* 2010; 28:2889-95.
8. Llovet JM, Brù C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification. *Sem Liv Dis* 1999; 19:329-38.
9. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359:378-90.
10. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, Park *Lancet*. 2018;391:1163-1173.
11. Johnson PJ, Qin S, Park JW, et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase II BRISK-FL study. *J Clin Oncol* 2013; 31:3517-24.
12. Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, et al. Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: results from the randomized phase III BRISK-PS study. *J Clin Oncol* 2013; 31:3509-16.
13. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389:56-66.
14. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients (pts) with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379: 54-63.
15. Zhu AX, Kang Y-K, Yen C-J, et al: Ramucirumab after sorafenib in patients with in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased alpha-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019; 20: 282-96.
16. Rimassa L, Assenat E, Peck-Radosavljevic M, et al. Tivantinib for second-line treatment of MET-high, advanced hepatocellular carcinoma (METIV-HCC): a final analysis of a phase 3, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Oncol*. 2018; 19: 682-693.
17. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SAR- AH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18:1624-1636
18. Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, et al. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol* 2018; CO2017760892. 2018 Mar 02
19. Melero I, Sangro B, Cheung Yau,T, et al. Nivolumab dose escalation and expansion in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): The CheckMate 040 study. *Proc ASCO GI* 2017, Abstr 226
20. El-Hhouery AB, Sangro B, Yau T, et al: Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open label, non-comparative, phase1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017; 389: 2492-2502
21. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al: Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised , open-label, phase II trial. *Lancet oncol* 2018; 19: 940-952.
22. Liu X, Qin S: Immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma: opportunities and challenges. *Oncologist* 2019; Feb 24 (Suppl 1), S3-S10.
23. Abou-Alfa GK, Niedzwieski D, Knox JJ, et al. Phase III randomized study of sorafenib plus doxorubicin versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CALGB 80802 (Alliance). *J Clin Oncol* 2016; 34 Suppl., Abstr 4003.
24. Qin S, Bai Y, Lim HY, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. *J Clin Oncol*. 2013;31:3501-3508.

Mammella

Stefania Gori¹, Jennifer Foglietta², Maria Vittoria Dieci³ e AIRTUM Working Group

¹ UOC Oncologia Medica, IRCCS Ospedale "Sacro Cuore – Don Calabria" Negrar (VR) - stefania.gori@sacrocuore.it

² Oncologia Medica, USL Umbria 2, P.O. Narni Amelia (TR) - jennifer.foglietta@uslumbria2.it

³ Oncologia 2, IRCCS Istituto Oncologico Veneto (IOV), Padova - mariavittoria.dieci@unipd.it

MAMMELLA	
Incidenza	Si stima che nel 2019 verranno diagnosticati in Italia circa 53.000 nuovi casi di carcinomi della mammella femminile (dati AIRTUM).
Mortalità	Anche per il 2016 il carcinoma mammario ha rappresentato la prima causa di morte per tumore nelle donne, con oltre 12.000 decessi (dati ISTAT).
Sopravvivenza a 5 anni	Risulta in Italia essere pari a 87%.
Sopravvivenza a 10 anni	La sopravvivenza dopo 10 anni dalla diagnosi è pari a 80%.
Fattori di rischio	Le donne sopra i 50 anni d'età hanno un maggior rischio di sviluppare un tumore mammario. Sono stati identificati altri fattori di rischio legati a fattori riproduttivi (menarca precoce e una menopausa tardiva; nulliparità, una prima gravidanza a termine dopo i 30 anni, il mancato allattamento al seno), fattori ormonali (terapia ormonale sostitutiva assunta durante la menopausa), fattori dietetici e metabolici (elevato consumo di alcol e di grassi animali e basso consumo di fibre vegetali), pregressa radioterapia (a livello toracico e specialmente se prima dei 30 anni d'età) e precedenti displasie o neoplasie mammarie . Inoltre, il 5-7% dei tumori mammari risulta essere legato a fattori ereditari , 1/4 dei quali determinati dalla mutazione di due geni, BRCA1e/o BRCA2.
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti. Per ulteriori approfondimenti consultare <i>Linee Guida AIOM</i> nel sito www.aiom.it
Trattamento	

Fattori di rischio

Il rischio di ammalare di carcinoma della mammella aumenta con l'aumentare dell'età, con una probabilità di sviluppo di cancro al seno del 2,4% fino a 49 anni (1 donna su 40), del 5,5% tra 50 e 69 anni (1 donna su 20) e del 4,7% tra 70 e 84 (1 donna su 25).

Questa associazione con l'età potrebbe essere legata al continuo e progressivo stimolo proliferativo endocrino che subisce l'epitelio mammario nel corso degli anni, unito al progressivo danneggiamento del DNA e all'accumularsi di alterazioni epigenetiche con alterazione dell'equilibrio di espressione tra oncogeni e geni soppressori.

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

Sono stati identificati altri fattori di rischio.

- **Fattori riproduttivi:** una lunga durata del periodo fertile, con un menarca precoce

e una menopausa tardiva e quindi una più lunga esposizione dell'epitelio ghiandolare agli stimoli proliferativi degli estrogeni ovarici; la nulliparità, una prima gravidanza a termine dopo i 30 anni, il mancato allattamento al seno.

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

Incidenza

Si stima che nel 2019 verranno diagnosticati in Italia circa 53.000 nuovi casi di carcinomi della mammella femminile. Non considerando i carcinomi cutanei, il carcinoma mammario è la neoplasia più diagnosticata^{Tabella 5} nelle donne, in cui circa un tumore maligno ogni tre (30%) è un tumore mammario.^{Tabella 6} Considerando le frequenze nelle varie fasce d'età, i tumori della mammella rappresentano il tumore più frequen-

temente diagnosticato tra le donne sia nella fascia d'età 0-49 anni (40%), sia nella classe d'età 50-69 anni (35%), sia in quella più anziana +70 anni (22%).^{Tabella 7}

Il rischio di sviluppare un tumore della mammella è 1/9 con differenze per fasce di età: il rischio è 1/40 nelle giovani, 1/20 nelle adulte e 1/25 nelle anziane. Per quanto riguarda il trend, la mammella mostra un lieve aumento^{Tabella 4, 14} dell'incidenza in Italia (+0,3%) soprattutto nelle donne fuori fascia screening e nelle aree del centro-Nord per l'estensione dei programmi di screening e della popolazione target^{Figura 21} (da 50-69 anni a 45-74 anni) ma presenta un trend in crescita anche in alcune regioni del Sud.

La malattia presenta un'ampia variabilità geografica, con tassi più alti, fino a 10 volte, nei Paesi economicamente più avanzati. L'incidenza del carcinoma mammario ha presentato una flessione in molte aree del mondo intorno al Duemila. La significativa riduzione di incidenza osservata negli USA nel 2003 nelle donne con età ≥ 50 anni, e prevalentemente per i tumori ormonoresponsivi, è stata messa in relazione alla riduzione di prescrizioni di terapia ormonale sostitutiva in menopausa³ dopo la pubblicazione dei risultati dello studio WHI⁴ (che avevano evidenziato un'augmentata incidenza di tumori invasivi mammari e di malattie cardiovascolari con l'uso di una terapia ormonale contenente estrogeni).

In Italia l'iniziale riduzione di incidenza, considerando la minore diffusione della terapia ormonale sostitutiva tra le donne in menopausa, viene principalmente riferita all'effetto di saturazione dell'incidenza determinata dai primi round dei programmi di screening mammografico,⁵ che nella seconda metà degli anni '90 hanno interessato ampie aree del Paese.

Le donne del Centro hanno meno probabilità di avere un tumore della mammella (-12%) e quelle del Sud -23%.^{Tabella 16}

Mortalità

Anche per il 2016 il carcinoma mammario ha rappresentato la prima causa di morte per tumore nelle donne, con oltre 12.000 decessi (fonte ISTAT).⁶ È la prima causa di morte nelle diverse età della vita, rappresentando il 28% delle cause^{Tabella 8} di morte oncologica prima dei 50 anni, il 21% tra i 50 e i 69 anni e il 14% dopo i 70 anni.

La mortalità appare in calo in tutte le classi di età, soprattutto nelle donne con meno di 50 anni, attribuibile alla maggiore diffusione dei programmi di diagnosi^{Tabella 10} precoce e quindi all'anticipazione diagnostica e anche ai progressi terapeutici.^{Figura 35} Le differenze di mortalità osservate tra le diverse macro-aree italiane sono abbastanza limitate, con un tasso standard di 34,7 casi ogni 100.000 al Nord, 30,5 casi al Centro e 32,9 casi al Sud-Isole.^{Tabella 17}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni delle donne con tumore della mammella in Italia è pari all'87%. Non presenta eterogeneità elevata tra fasce di età: la sopravvivenza a 5 anni è pari al 91%^{Figura 6} nelle donne giovani (15-44 anni), 92% tra le donne in età 45-54 anni, 91% tra le donne in età 55-64, 89% tra le donne in età 65-74 anni, leggermente inferiore, 79%, tra le donne anziane (75+).^{Tabella 20} Si evidenziano livelli leggermente inferiori nel Meridione: Nord Italia (87-88%), Centro (87%) e Sud (85%).^{Tabella 28} La sopravvivenza dopo 10 anni dalla diagnosi è pari all'80%.

Prevalenza

Complessivamente in Italia vivono oltre 800.000 donne che hanno avuto una diagnosi di carcinoma mammario, pari al 44% di tutte le donne che convivono con una pregressa diagnosi di tumore e pari al 24% di tutti i casi prevalenti (uomini e donne). Tra queste donne, la diagnosi è stata formulata da meno di 2 anni nel 16% dei casi, tra 2 e 5 anni nel 14%, tra 5 e 10 anni nel 23%, oltre i 10 anni nel 47%. Tabella 23, Figura 10

Diagnosi precoce

Nelle donne senza segni e/o sintomi di tumore mammario, una diagnosi Figura 12 precoce di carcinoma mammario in uno stadio iniziale di malattia, quando il trattamento può essere più efficace e molto elevata la possibilità di ottenere guarigioni, può essere ottenuta con una Rx-mammografia. Numerosi studi hanno dimostrato come lo screening mammografico possa ridurre la mortalità da carcinoma mammario e aumentare le opzioni terapeutiche. La diffusione su larga scala in Italia dalla seconda metà degli anni '90 dei programmi di screening mammografico con aumento del numero di diagnosi di forme in stadio iniziale ha contribuito, unitamente ai progressi terapeutici e alla diffusione della terapia sistemica adiuvante,⁷ alla costante riduzione della mortalità per carcinoma mammario⁸ rilevata in Italia dalla fine degli anni '80^{Tabella 19, Figura 21A} e degli interventi di mastectomia,⁹ con una modesta e del tutto accettabile quota di *overdiagnosis*.^{10,11} I più recenti dati relativi ai programmi di screening regionali (dati 2012), rivolti alla popolazione femminile in età 50-69 anni, indicano che il 73% di donne riceve effettivamente la lettera d'invito.¹² Nei programmi di screening, la mammografia con cadenza biennale è indicata in tutte le donne dai 50 ai 69 anni d'età. In alcune regioni italiane si sta sperimentando l'efficacia in una fascia di età più ampia, quella compresa tra i 45 e i 74 anni (con una periodicità annuale nelle donne sotto ai 50 anni)¹².

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

Terapia

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

Carcinoma mammario in situ

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

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

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

La metodica della biopsia del linfonodo sentinella è il trattamento standard nei tumori mammari con linfonodi ascellari clinicamente negativi. Tale metodica determina, rispetto alla dissezione ascellare, un minor tasso di morbilità (edema, parestesie, dolore cronico e limitazioni funzionali dell'arto superiore), senza differenze in termini di sopravvivenza libera da malattia, sopravvivenza globale e recidive loco-regionali. In presenza di metastasi al linfonodo sentinella, è solitamente indicata la dissezione ascellare, anche se studi recenti indicano che in pazienti adeguatamente selezionate potrebbe essere omessa^{13,14}

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

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

Il tamoxifene (20 mg/os/die) è considerato il trattamento standard per le donne in premenopausa per una durata di 5 anni totali. L'aggiunta dell'analogo LH-RH per 5 anni al tamoxifene per 5 anni deve essere presa in considerazione nelle donne in premenopausa ad alto rischio di ripresa di malattia. Nelle donne a basso rischio di ripresa non dovrebbe invece essere presa in considerazione l'aggiunta dell'analogo LH-RH visto il non chiaro beneficio derivante dall'aggiunta dell'LH-RHa e il rischio aumentato di vampate di calore, disordini dell'umore, osteoporosi e fratture.^{15,16} Continuare il tamoxifene dopo i 5 anni può essere preso in considerazione in situazioni specifiche (ATLAS,¹⁷ aTTom¹⁸).

Nelle donne in postmenopausa gli inibitori dell'aromatasi sono considerati i farmaci di prima scelta¹⁹ come monoterapia per 5 anni oppure in sequenza, dopo 2-3 anni di tamoxifene, per 5 anni complessivi di terapia ormonale. Nelle donne in postmenopausa che hanno completato 5 anni di tamoxifene adiuvante, continuare la terapia ormonale con altri 5 anni di letrozolo determina un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da malattia, nelle donne con linfonodi ascellari sia negativi che positivi alla diagnosi^{20,21} e un vantaggio in riduzione del rischio di morte nelle donne con linfo-

nodi ascellari positivi. Il trattamento con 5 anni di letrozolo dopo 5 anni di tamoxifene adiuvante è risultato vantaggioso sia nelle donne in postmenopausa sia nelle donne in premenopausa alla diagnosi.²²

La *chemioterapia adiuvante* è indicata in tutte le donne con bassi livelli di recettori ormonali (ER <10%) ed età inferiore a 70 anni. Nelle donne più anziane va associata sempre una valutazione attenta delle comorbidità prima di definire il trattamento. Nelle donne i cui tumori esprimono recettori ormonali, l'effetto della chemioterapia è ridotto ed essa va somministrata dopo un'attenta valutazione dei fattori di rischio e degli altri parametri biologici. La polichemioterapia è superiore alla monochemioterapia. In generale i regimi sequenziali antracicline → taxani (con una durata totale di 18-24 settimane) sono i trattamenti di scelta anche se, vista l'ampia disponibilità di diversi regimi chemioterapici, la terapia può essere relativamente personalizzata. La chemioterapia dose-dense ha evidenziato vantaggi in DFS e OS nei tumori con linfonodi positivi e dovrebbe essere presa in considerazione nella pianificazione terapeutica della singola paziente, valutando il rapporto tossicità/benefici.²³

Nelle pazienti con tumore HER2-positivo (3+ all'immunoistochimica o FISH amplificato), la chemioterapia è indicata indipendentemente dai recettori ormonali. Inoltre è indicata, in aggiunta alla chemioterapia e all'eventuale terapia ormonale, la terapia con l'anticorpo monoclonale trastuzumab per un anno, in considerazione dell'aumento significativo della sopravvivenza libera da malattia e della sopravvivenza globale.²⁴ È preferibile che il trastuzumab sia iniziato in contemporanea all'inizio del taxano.

Il pertuzumab in combinazione con trastuzumab e chemioterapia è stato approvato dalla CHMP di EMA il 26 aprile 2018 per il trattamento delle donne con carcinoma mammario HER2-positivo in fase iniziale ad alto rischio di ripresa.²⁵ Al momento della stesura di questo capitolo il pertuzumab è in Italia in fascia Cnn per questa indicazione.

Terapia sistemica neoadiuvante (o primaria)

La terapia sistemica neoadiuvante trova indicazione, come trattamento iniziale:

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

Tipo di terapia sistemica neoadiuvante

In generale qualsiasi regime chemioterapico che si sia dimostrato efficace in terapia adiuvante è anche utilizzabile come chemioterapia primaria.

Le pazienti HER2-positive devono ricevere il trastuzumab in terapia neoadiuvante associato alla chemioterapia e la durata del trastuzumab è complessivamente di 52 settimane (tra pre- e post-terapia locale).

Il pertuzumab in combinazione con trastuzumab e chemioterapia è stato approvato dalla CHMP di EMA il 26 aprile 2018 per il trattamento delle donne con carcinoma

mammario HER2-positivo localmente avanzato, infiammatorio, o in fase iniziale ad alto rischio. Al momento della stesura di questo capitolo il pertuzumab è in Italia in fascia Cnn per questa indicazione.

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

Trattamento della malattia metastatica

Si stima che nel 2014 siano stati diagnosticati circa 14.000 “nuovi” casi di malattia metastatica (dei quali circa 3.400 casi di carcinoma mammario metastatico “de novo”). Nel complesso, tutti i casi prevalenti di malattia metastatica sono circa 37.100.²⁶ Grazie ai progressi diagnostico/terapeutici, alla disponibilità di nuovi farmaci antitumorali e migliori terapie di supporto, alla migliore integrazione delle terapie sistemiche con le terapie locali, la sopravvivenza mediana globale nella malattia metastatica è aumentata e pari, in Italia, nelle pazienti trattate dal 2004 al 2012 a 43-50 mesi nelle forme HER2-positiv² e a 30-45 mesi nelle forme HER2-negative con recettori ormonali positivi.²⁷⁻²⁹ La scelta del trattamento sistemico richiede un'attenta valutazione dei parametri biologici e delle caratteristiche del tumore, oltre che della situazione psico-fisica della donna.

L'*ormonoterapia* trova indicazione nei tumori con recettori ormonali positivi, in presenza di una malattia indolente.

In premenopausa sono disponibili vari trattamenti: palbociclib (inibitore delle cicline CD4/6) + antiaromatasi+LH-RHa;³⁰ oppure ribociclib (altro inibitore delle cicline CD4/6)+fulvestrant+LH-RHa;³¹ oppure tamoxifene+LHRHa o antiaromatasi+LH-RHa.³² Tali trattamenti vengono presi in considerazione in base alla precedente esposizione a ormonoterapia adiuvante (si/no), al tipo di ormonoterapia adiuvante ricevuta e al momento della comparsa delle metastasi (durante la terapia ormonale adiuvante o entro 12 mesi dal termine; oppure dopo 12 mesi dal termine). L'associazione ribociclib +fulvestrant+LH-RHa ha dimostrato anche un vantaggio in sopravvivenza globale.³³ In postmenopausa sono disponibili in prima linea: palbociclib³⁰ o ribociclib³⁴⁻³⁵ (inibitori delle cicline CD4/6)+ antiaromatasi non steroidei; palbociclib +fulvestrant;³⁶ everolimus +exemestane;²⁹ antiaromatasi; fulvestrant. La scelta dipende dalla precedente esposizione a terapia sistemica ormonale adiuvante (si/no), dal tipo di terapia ormonale adiuvante ricevuta e dal momento della comparsa di metastasi (prima o dopo 12 mesi dal termine della terapia adiuvante).

L'associazione di un antiaromatasi ad un inibitore delle cicline CD4/6 (palbociclib;³⁰ ribociclib;³⁴ abemaciclib³⁷ farmaco in classe C non negoziata-Cnn al momento della stesura di questo capitolo) determina un raddoppiamento della sopravvivenza libera da progressione.

La *chemioterapia* trova indicazione nel caso di malattia con recettori ormonali negativi così come nel caso di malattia aggressiva: cioè con breve intervallo libero da malattia, oppure in presenza di crisi viscerale (ad esempio: linfangite polmonare diffusa), oppure con metastasi viscerali multiple o compromissione funzionale d'organo. Trova inoltre indicazione in pazienti con tumore mammario a recettori ormonali positivi che non rispondano più alla terapia ormonale. In generale la monochemioterapia è il trattamento di scelta. I regimi di combinazione sono da preferire in presenza di

malattia aggressiva qualora sia necessaria una rapida riduzione della massa tumorale. La scelta del tipo di chemioterapia si basa anche sul precedente trattamento ricevuto in neoadiuvante/adiuvante.

Le pazienti con malattia metastatica HER2-positiva ricevono una terapia anti-HER2 associata a chemioterapia oppure, se in postmenopausa e in assenza di indicazioni alla chemioterapia, una terapia anti-HER2 (trastuzumab o lapatinib) associata ad ormonoterapia (anastrozolo o letrozolo):^{38,39} il trattamento va continuato sino a progressione di malattia. Alla progressione, il mantenimento del blocco di HER2 è al momento la strategia migliore.

Nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo la combinazione di due anticorpi monoclonali (trastuzumab e pertuzumab) associata a docetaxel e somministrata come prima linea di terapia permette di ottenere sopravvivenze libere da progressione e globali significativamente più lunghe rispetto al solo trastuzumab e docetaxel (come evidenziato nello studio CLEOPATRA²⁸, nel quale tuttavia il 90% delle pazienti arruolate non aveva ricevuto trastuzumab in adiuvante, mentre il 10% che lo aveva ricevuto come terapia adiuvante doveva avere avuto una ripresa di malattia dopo 12 o più mesi dal termine del trastuzumab). Nei casi di controindicazione alla somministrazione di docetaxel come chemioterapico, può essere utilizzato il paclitaxel in associazione a pertuzumab e trastuzumab.⁴⁰

Nelle pazienti con malattia HER2-positiva in ripresa durante trastuzumab adiuvante o entro 6 mesi dal termine del trastuzumab adiuvante, è indicato un trattamento con T-DM1, che ha evidenziato nello studio EMILIA⁴¹ un vantaggio statisticamente significativo in sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale rispetto a lapatinib e capecitabina.

Nei tumori metastatici triplo-negativi, il trattamento di scelta è la chemioterapia.

Nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico portatrici di variante patogena germline nei geni BRCA1-2, pretrattate, il trattamento con inibitori di PARP (olaparib, attualmente in classe Cnn in Italia;⁴² talazoparib⁴³) determina un aumento della sopravvivenza libera da progressione rispetto a chemioterapia.

Nelle pazienti con metastasi ossee è indicato un trattamento con bifosfonati o con denosumab;⁴⁴ nei casi di ipercalcemia neoplastica sono indicati i bifosfonati.

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

BIBLIOGRAFIA

1. Petracci E, Decarli A, Schairer C, et al. Risk factor modification and projections of absolute breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1037-48.
2. Melchor L, Benitez J. The complex genetic landscape of familial breast cancer. *Hum Genet* 2013; 132:845-63.
3. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al. The decrease in breast cancer incidence in 2003 in Unites States. *N Engl J Med* 2007; 356:1670-4.
4. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-33.
5. Crocetti E, Buzzoni C, Falcini F, et al. Disentangling the roles of mammographic screening and HRT in recent breast cancer trends in Italy by analyses based on cal-

- endar time and time since screening activation. *Breast J* 2010; 16:350-5.
6. www.demo.istat.it
 7. Berry DA, Cronin KA, Plevritis S, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1784-92.
 8. Puliti D, Miccinesi G, Collina N, et al. Effectiveness of service screening: a case-control study to assess breast cancer mortality reduction. *Br J Cancer* 2008; 99:423-7.
 9. Zorzi M, Puliti D, Vettorazzi M, et al. Mastectomy rates are decreasing in the era of service screening: a population based study in Italy (1997-2001). *Br J Cancer* 2006; 95:1265-8.
 10. Paci E, Coviello E, Miccinesi G, et al. Evaluation of service mammography screening impact in Italy. The contribution of hazard analysis. *Eur J Cancer* 2008; 44:858-65.
 11. Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, et al. EUROSCREEN Working Group. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen* 2012; 19 Suppl. 1:42-56.
 12. Osservatorio Nazionale Screening: <http://www.osservatorionazionale screening.it/content/i-numeri-degli-screening>
 13. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastases: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:569-575.
 14. Giuliano AE, Ballman KV, Mc Call L et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: long term follow-up from the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized trial. *Ann surg* 2016;264:413-420
 15. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:436-46.
 16. Tevaarwerk AJ, Wang M, Zhao F, et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2014; 32:3948-58.
 17. Davis C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381:805-16.
 18. Gray RG, Rea DW, Handley K, et al. aTTom: long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31 (Suppl. 15): Abstr 5.
 19. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015; 386:1341-52.
 20. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1262-71.
 21. Goss PE, Ingle JN, Pater JL, et al. Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifene. *J Clin Oncol* 2008; 26:1948-55.
 22. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered on the placebo-controlled NCIC CTG MA17 trial of extended adjuvant letrozole. *Ann Oncol* 2013; 24:355-61.
 23. Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P, et al. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2x2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385:1863-72.
 24. Yin W, Jang Y, Shen Z, et al. Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2 positive early breast cancer patients: a meta analysis of published randomized controlled trials. *PLoS One* 2011; 6:e21030.
 25. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al: Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017;377:122-131.
 26. Crocetti E, Gori S, Falcini F. Metastatic breast cancers: Estimates for Italy. *Tumori*. 2018 Mar-Apr;104(2):116-120
 27. Bonotto M, Gerratana L, Poletto E, et al Measures of outcome in metastatic breast cancer: insight from a re- al-world scenario. *Oncologist* 2014;19:608-615.
 28. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:724-34.
 29. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol* 2014; 25:2357-62.
 30. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375 (20):1925-1936.
 31. Slamon DJ, Neven P, Chia S et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018;36:2465-2472.
 32. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Jul;19:904-915
 33. Im SA et al, *NEJM* 2019) Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1903765. [Epub ahead of print].
 34. G.N. Hortobagyi, S.M. Stemmer, H.A. Burris, et al: Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1738-1748.
 35. O'Shaughnessy J, Petrakova K, Sonke GS, et al. First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR+, HER2- advanced breast cancer: Tumor response and pain reduction in the phase 3 MONALEE-

- SA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;168:127-134
36. Loibl S, Turner NC, Ro J, et al. Palbociclib Combined with Fulvestrant in Premenopausal Women with Advanced Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: PALOMA-3 Results. *Oncologist.* 2017 22:1028-1038
37. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35:3638-3646.
38. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TANDEM study. *J Clin Oncol* 2009; 27:5529-37.
39. Johnston S, Pippin J jr, Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:5538-46.
40. Dang C, Iyengar N, Dako F, et al. Phase II study of paclitaxel given once per week along with trastuzumab and pertuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33:442-7.
41. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367:1783-91.
42. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2017;377:523-533
43. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2018;379:753-763.
44. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010; 28:5132-9.

Melanoma

Paolo A. Ascierto e AIRTUM Working Group

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

MELANOMA			
Incidenza	Nel 2019 in Italia sono attesi 12.300 nuovi casi di melanoma della cute, 6.700 tra gli uomini e 5.699 tra le donne (4% di tutti i tumori in entrambi i sessi). Il melanoma rappresenta il 9% dei tumori giovanili negli uomini (seconda neoplasia più frequente); nelle donne rappresenta il 7% dei tumori giovanili (terza neoplasia più frequente).		
Mortalità	Nel 2016 sono stati 2.028 i decessi per melanoma cutaneo (1.263 uomini e 765 donne) in Italia pari all'1% dei decessi per tumore in entrambi i sessi.		
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni dei melanomi cutanei in Italia è pari all'87%. Esiste un forte gradiente per età: la sopravvivenza a 5 anni passa dal 93,55% registrato nei pazienti giovani (15-44 anni) al 73% dei pazienti anziani (75+).		
Sopravvivenza a 10 anni	La sopravvivenza a 10 anni è pari all'86%.		
Fattori di rischio	<p><i>Fattori genetici:</i></p> <p>Storia familiare di melanoma</p> <p>Anamnesi personale per melanoma e carcinomi cutanei</p> <p>Presenza mutazione ereditaria del gene CDKN2A</p>	<p><i>Fattori fenotipici:</i></p> <p>Fototipo cutaneo chiaro</p> <p>Elevato numero totale di nevi e presenza di nevi atipici</p> <p>Nevo melanocitico congenito largo (>20 cm)</p>	<p><i>Fattori ambientali:</i></p> <p>Esposizione a raggi UV (eritemi solari ripetuti soprattutto nel corso dell'età infantile)</p> <p>Esposizione a lampade abbronzanti in età <30 anni)</p>
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti. Per ulteriori approfondimenti consultare		
Trattamento	Linee Guida AIOM nel sito www.aiom.it		

Fattori di rischio

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

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

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

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

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

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

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

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

Il melanoma cutaneo presenta quattro varianti istopatologiche, legate in parte a diversi determinanti fenotipici e ambientali: il melanoma insorgente su lentigo maligna, tipico dell'età più anziana, localizzato generalmente al volto e al collo, con prognosi generalmente favorevole; l'istotipo a diffusione superficiale, con una progressiva estensione radiale e variazioni di forma e colore; l'istotipo acro-lentiginoso, tipico delle etnie a cute fortemente pigmentata e insorgente sul palmo delle mani e pianta dei piedi e l'istotipo nodulare, che costituisce il 10-15% di tutti i melanomi cutanei, caratterizzato da crescita verticale, comportamento aggressivo e prognosi peggiore.¹⁹

Incidenza

Sono 12.300 i nuovi casi di melanoma attesi nel 2019 (6.700 negli uomini e 5.600 nelle donne).^{Tabella 5}

La possibilità di sviluppare un melanoma nell'arco della vita è pari a 1/66 negli uomini e 1/85 nelle donne.^{Tabella 4}

In Italia la distribuzione del melanoma è +14% negli uomini al Centro e -43% al Sud; nelle donne è +6% al Centro e -41% al Sud.^{Tabella 16}

Mortalità

Nel 2016 i decessi per melanoma in Italia sono stati 2.028 (1.263 negli uomini e 765 nelle donne) (ISTAT 2016).^{Tabella 8}

La possibilità di morire a causa di un melanoma in Italia è pari a 1/285 negli uomini e 1/520 nelle donne.^{Tabella 11}

La mortalità per melanoma in Italia negli uomini è 7% al Centro e -26% al Sud e nelle donne è -4% al Centro e -13% al Sud.^{Tabella 18}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni per i melanomi cutanei in Italia è pari all'87%.^{Figura 6} Esiste un forte gradiente per età: la sopravvivenza a 5 anni passa dal 94% registrata nei pazienti giovani (15-44 anni) al 73% dei pazienti anziani (75+).^{Tabella 20}

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

spettivamente per gli uomini e le donne.²⁰ La sopravvivenza a 5 anni mostra differenze geografiche in entrambi i sessi, e i valori sono mediamente più elevati nelle Regioni del Centro-Nord rispetto al Sud Italia.^{Tabella 28}

Prevalenza

In Italia sono circa 160.000 le persone con pregressa diagnosi di tumore del melanoma.^{Tabella 23}

La prevalenza completa mostra valori più elevati al Centro-Nord rispetto alle Regioni del Sud Italia.²¹

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

Diagnosi precoce

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

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

Terapia

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

Recentemente sono emerse novità riguardo l'indicazione della dissezione linfonodale nei casi di pazienti con linfonodo sentinella positivo. Infatti, nello studio MSLT-II²⁷ la dissezione linfonodale non ha determinato una differenza statisticamente signifi-

ficativa in termini di sopravvivenza specifica per melanoma (endpoint primario dello studio) rispetto alla sola osservazione. Pertanto, tranne casi selezionati, dopo la biopsia del linfonodo sentinella non risulta più necessaria la dissezione linfonodale, ma è indicato il follow-up. Da sottolineare che la dissezione linfonodale resta indicata nei casi di metastasi linfonodali clinicamente evidenti.

Ulteriori novità sono previste per il trattamento adiuvante. Il trattamento adiuvante del melanoma è contemplato nei casi ad alto rischio di recidiva, ovvero in presenza di una lesione primitiva molto spessa o ulcerata (stadio IIB-IIC) o in caso di positività metastatica dei linfonodi (stadio III).²⁸ Attualmente l'unico trattamento adiuvante disponibile è l'interferone il cui beneficio assoluto in termini di sopravvivenza (indipendentemente dal dosaggio e dallo schema di somministrazione) è del 3% [riduzione del rischio relativo del 18% per *disease free survival* (DFS) e dell'11% per sopravvivenza totale (OS)].²⁹ Anche se i risultati dello studio con ipilimumab sul trattamento adiuvante del melanoma III stadio sono stati di per sé molto interessanti, malgrado la notevole tossicità emersa [miglioramento della OS rispetto al braccio con placebo con una riduzione del rischio di morte del 28% (HR 0,72)],³⁰ sono stati successivamente pubblicati i risultati preliminari dello studio di confronto tra il nivolumab e l'ipilimumab nel trattamento adiuvante dei pazienti ad alto rischio (stadio IIIB-C e IV NED).³¹ Ad un follow-up minimo di 24 mesi, la RFS a 24 mesi è stata del 66% nel braccio con nivolumab e del 53% nel gruppo trattato con ipilimumab (HR=0.66)³². Nonostante l'imaturità dei dati di OS, la superiorità del nivolumab sull'ipilimumab sembra essere netta. Risultati simili sono stati recentemente riportati nello studio di confronto del pembrolizumab con il placebo nell'adiuvante dei pazienti con stadio III.³³ Ad un follow-up mediano di 15 mesi, la RFS a 12 mesi è stata del 75,4% nel gruppo trattato con pembrolizumab e del 61.0% nel gruppo trattato con placebo (HR=0.57). Sul fronte dei farmaci a bersaglio molecolare nel setting adiuvante, le novità più importanti sono venute dallo studio di confronto della combinazione di dabrafenib/trametinib verso il placebo negli stadi III.³⁴ Ad un follow-up minimo di 44 mesi, la RFS stimata a 4 anni è stata del 54% nel gruppo trattato con dabrafenib/trametinib verso il 38% del gruppo trattato con placebo (HR = 0.49). Il tasso stimato di cura è stato del 54% per dabrafenib/trametinib verso il 37% nel braccio di controllo con placebo.³⁵ Risultati più deludenti sono venuti dallo studio con il vemurafenib, che non ha raggiunto il suo endpoint primario.³⁶ Da sottolineare, comunque, che al momento anche se il nivolumab, il pembrolizumab ed il dabrafenib/trametinib sono stati approvati dall'EMA per il trattamento adiuvante del melanoma, in Italia non hanno ancora avuto approvazione dall'AIFA e pertanto non sono rimborsabili per questo uso.

Nel IV stadio, la chirurgia deve essere proposta solo in caso di intervento radicale e può essere riservata come opzione terapeutica di scelta in pazienti che hanno un singolo secondarismo viscerale o una malattia oligometastatica (coinvolgimento di 1 o 2 soli organi) in particolare a livello dei tessuti molli e/o linfonodi distanti; in questi casi è stato evidenziato un vantaggio in termini di sopravvivenza globale.³⁷

Con l'avvento dei nuovi agenti immunoterapici (ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab)³⁸⁻⁴⁰ e target (quali il vemurafenib,⁴¹ il dabrafenib,⁴² il trametinib⁴³ e il cobimetinib⁴⁴) l'approccio al paziente con melanoma avanzato è cambiato radicalmente. Il primo step nel trattamento di un paziente con melanoma metastatico è la valutazione dello

status mutazionale. Il 40-50% dei melanomi cutanei ha una mutazione in V600 del gene BRAF. Tale mutazione identifica quei pazienti che possono beneficiare del trattamento con la combinazione di dabrafenib/trametinib e vemurafenib/cobimetinib, che sono in grado di prolungare la *progression free survival* (PFS) e l'OS di questi pazienti. Altre mutazioni importanti da un punto di vista terapeutico sono quelle del gene NRAS (presente nel 10-15% dei melanomi cutanei) e del gene cKIT (tipica nei melanomi acro-lentiginosi e delle mucose con una frequenza di circa l'1-2%). Entrambe risultano sensibili ad agenti target quali gli inibitori di MEK⁴⁵⁻⁴⁶ (nei mutati in NRAS) e quelli di cKIT.⁴⁷

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

Negli anni scorsi sono stati riportati i dati di due importanti sperimentazioni di fase III che hanno confrontato il trattamento con la combinazione BRAF/MEK (dabrafenib/trametinib⁴⁸ e vemurafenib/cobimetinib⁴⁹) verso il trattamento con vemurafenib in monoterapia. Entrambe le combinazioni sono risultate superiori in termini di risposte, PFS e OS rispetto alla monoterapia. Pertanto, la combinazione di inibitori di BRAF/MEK rappresenta il nuovo standard per il trattamento dei pazienti con mutazione in BRAF. Attualmente in Italia sono state approvate entrambe le combinazioni: dabrafenib/trametinib e vemurafenib/cobimetinib. Recentemente sono stati riportati i dati relativi ad uno studio di fase III che ha paragonato il trattamento con una nuova combinazione di inibitori di BRAF/MEK (encorafenib/binimetinib) vs vemurafenib in monoterapia.⁵⁰ La combinazione di encorafenib/binimetinib ha parimenti dimostrato un'efficacia superiore al vemurafenib monoterapia con un profilo di tossicità caratterizzato dalla minor percentuale di fotosensibilità e iperpiressia. Al momento tale nuova combinazione è stata approvata sia dal FDA che EMA, ma non è ancora approvata e rimborsata dall'AIFA.

Gli inibitori di MEK, al momento, sono utilizzati nel trattamento dei pazienti con mutazioni del gene NRAS solo in studi clinici sperimentali. Sono da menzionare i recenti risultati dello studio NEMO, studio di fase III randomizzato che ha confrontato, nella prima linea di trattamento e nei pazienti pretrattati con immunoterapia mutati in NRAS, il binimetinib con dacarbazina.⁴⁶ Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario, la PFS (2,8 mesi vs 1,5 mesi; HR 0,62, $p < 0,001$), ma non è stato evidenziato nessun miglioramento in termini di OS.

Gli inibitori di cKIT, invece, sono utilizzati in studi sperimentali. Anche se in numero limitato, alcune esperienze cliniche hanno evidenziato risposte importanti con l'uso di c-KIT inibitori nei melanomi mucosali che presentavano mutazioni all'esone 9, 11 o 13.⁵¹⁻⁵² In Italia, imatinib 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.

Il trattamento della malattia avanzata con ipilimumab,³⁸ un anticorpo anti-CTLA-4 (una molecola regolatrice del sistema immunitario), ha rappresentato una svolta innovativa nella terapia del melanoma metastatico. Esso è in grado di prolungare la sopravvivenza dei pazienti con la possibilità di lungo-sopravvivenuti (a 10 anni) nel 20% dei casi.⁵³ L'ipilimumab rappresenta un farmaco innovativo per il particolare mecca-

nismo d'azione e per la peculiarità di prolungare la sopravvivenza con scarsi effetti sulla PFS. Il meccanismo d'azione immunologico, infatti, è responsabile di apparenti progressioni che successivamente si traducono in risposte o stabilizzazioni durature di malattia. Per tale motivo, in seguito a trattamento con ipilimumab, è necessaria una valutazione strumentale a 16 settimane con una conferma di eventuale progressione dopo 4 settimane dall'ultima valutazione strumentale. Attualmente l'ipilimumab è approvato in Italia nel trattamento del melanoma avanzato in prima e seconda linea.

Tuttavia, gli anti-PD-1 (nivolumab e pembrolizumab) hanno dimostrato un'efficacia e un profilo di tossicità nettamente migliori dell'ipilimumab. Infatti, sono stati riportati i dati di alcuni studi randomizzati di fase II e III che hanno valutato il trattamento del melanoma con nivolumab e pembrolizumab in prima e successive linee di trattamento. Negli anni scorsi, sono stati presentati i dati di uno studio randomizzato di fase III che ha confrontato il pembrolizumab con due diverse schedule di trattamento (10 mg/kg ogni 2 o 3 settimane) con l'ipilimumab nei pazienti ipilimumab naive.⁵⁴⁻⁵⁶ Il pembrolizumab ha dimostrato una superiorità in termini di risposte, PFS e OS (HR per pembrolizumab ogni 2 settimane 0,68; 95% CI 0,53-0,87; p=0,00085.

HR per pembrolizumab ogni 3 settimane 0,68; 95% CI 0,53-0,86; p=0,00083) rispetto all'ipilimumab. A 5 anni risulta ancora vivo il 43,2% dei pazienti trattati con pembrolizumab verso il 33% di quelli trattati con ipilimumab.⁵⁶

Anche nello studio randomizzato CheckMate 067, studio di fase III che ha confrontato la combinazione ipilimumab/nivolumab e il nivolumab in monoterapia all'ipilimumab in monoterapia, il nivolumab ha mostrato un vantaggio rispetto all'ipilimumab. Ad un follow-up mediano di 48 mesi, la mediana di sopravvivenza è stata di 36,9 mesi verso 19,9 mesi del gruppo di pazienti trattati con ipilimumab. Inoltre, il tasso di sopravvivenza a 4 anni è stato del 46% per il nivolumab verso il 30% dell'ipilimumab.⁵⁷ Da menzionare anche lo studio CheckMate 066, studio randomizzato di fase III nel trattamento di prima linea dei pazienti BRAF *wild type* che ha confrontato il nivolumab alla dacarbazina, dove il nivolumab ha mostrato una superiorità rispetto al braccio di controllo con la dacarbazina in termini di PFS e OS (0,46; 95% CI, 0,36-0,59; P < .001) e con il 51,2% di pazienti vivi a 3 anni,^{58,59} dati questi superiori a quelli ottenuti dall'ipilimumab.

Inoltre, sia nivolumab sia pembrolizumab hanno mostrato un'efficacia superiore alla chemioterapia nei pazienti pretrattati con ipilimumab: nello studio CheckMate 037, studio randomizzato di fase III nei pazienti pretrattati con ipilimumab e inibitori di BRAF (seconda e terza linea), il nivolumab si è dimostrato superiore al trattamento con chemioterapia in termini di risposte e PFS;⁶⁰ nello studio KEYNOTE 002, studio randomizzato di fase II nei pazienti resistenti all'ipilimumab (setting di pazienti molto simile allo studio con nivolumab nei pretrattati con ipilimumab), il pembrolizumab ha dimostrato anch'esso una superiorità in termini di risposte e PFS parimenti a quanto visto nello studio con il nivolumab.^{61,62}

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

Recentemente l'EMA ha approvato l'uso della combinazione ipilimumab/nivolumab (11 maggio 2016) per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico). Questa approvazione è scaturita dai risultati ottenuti nello studio CheckMate 067,⁵⁷ dove la combinazione ipilimumab/nivolumab ha mostrato risposte obiettive e PFS superiore all'ipilimumab in monoterapia (ORR 58,3% vs 19%; PFS 11,5 mesi vs 2,9 mesi; HR 0,42, $p < 0,0001$). Inoltre, la mediana di OS non è stata ancora raggiunta nel braccio della combinazione mentre è stata di 19,9 mesi per l'ipilimumab (HR 0,54, $p < 0,001$). Nonostante lo studio non sia stato disegnato per paragonare la combinazione alla monoterapia con nivolumab, la combinazione ipilimumab/nivolumab ha evidenziato un numero maggiore di risposte (58,3% vs 44,6%) e una migliore PFS (11,5 mesi vs 6,9 mesi) rispetto al nivolumab da solo. La mediana di OS non è stata ancora raggiunta per la combinazione ipilimumab/nivolumab, mentre è stata di 36,9 mesi per il nivolumab (HR esploratorio 0,84). La percentuale di pazienti vivi a 4 anni è stata del 53% per la combinazione e del 46% per il nivolumab somministrato in monoterapia. 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 81% dei pazienti trattati ancora vivi ad 1 anno, 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.⁶³

In Italia la combinazione ipilimumab/nivolumab è al momento in fascia C del prontuario terapeutico e non rimborsata dal SSN.

Il ruolo della chemioterapia è stato stravolto dall'avvento di questi nuovi farmaci. Infatti, al momento la chemioterapia trova indicazione nei casi in cui l'immunoterapia e la *target therapy* sono risultate inefficaci. Fino a qualche anno fa, il trattamento medico con dacarbazina in monochemioterapia era considerato un trattamento standard e impiegato come braccio di controllo in tutti gli studi verso nuovi farmaci o combinazione di chemioterapici.⁶⁴ Oltre alla dacarbazina, altri agenti chemioterapici quali la fotemustina e la temozolamide avevano dimostrato un'attività nei confronti del melanoma quando impiegati in monochemioterapia.⁶⁵ Infatti, sia fotemustina sia temozolamide venivano considerate delle alternative al trattamento con dacarbazina nella prima linea. Gli studi di chemioterapia in combinazione hanno dimostrato una percentuale di risposte superiore alla sola dacarbazina,^{66,67} ma non hanno dimostrato differenze in termini di sopravvivenza globale dei pazienti, rispetto al trattamento con dacarbazina.⁶⁸ Anche l'introduzione di un trattamento immunoterapico combinato con interferon alfa e IL-2 alla polichemioterapia non ha comportato un miglioramento in termini di sopravvivenza globale.⁶⁹⁻⁷² Recentemente, il nab-paclitaxel (un nuovo chemioterapico basato su particelle di paclitaxel legate ad albumina per sospensione iniettabile) ha mostrato un miglioramento della PFS rispetto a pazienti trattati con dacarbazina.⁷³

In caso di pazienti mutati in NRAS o c-KIT, il trattamento con nivolumab o pembrolizumab rappresenta l'indicazione di prima linea,⁵⁴⁻⁵⁹ mentre l'ipilimumab può essere utilizzato in seconda linea.⁷⁴ Da considerare anche la possibilità dell'inserimento in un trial clinico con inibitori specifici (se presente). L'eventuale uso di inibitori di

cKIT deve essere considerato dopo fallimento del trattamento con immunoterapia.

Nei melanomi oculari non sono presenti le classiche mutazioni in BRAF e NRAS, ma altre mutazioni tipiche dei geni GNAQ e GNA11 (per le quali al momento non esiste nessun trattamento specifico). In qualche caso è stata riscontrata la mutazione di cKIT. Anche nei melanomi oculari il trattamento di prima linea con anti-PD-1 (nivolumab e pembrolizumab) e in seconda linea con ipilimumab⁷⁵ rappresenta il trattamento di scelta. Anche in questo caso la chemioterapia (fotemustina, dacarbazina) può essere utilizzata in caso di fallimento dell'immunoterapia.

Nei prossimi anni ulteriori novità per il trattamento del melanoma avanzato potrebbero arrivare dalla combinazione⁷⁶ o sequenziamento dell'immunoterapia con la *target therapy*.

BIBLIOGRAFIA

- Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://gobocan.iarc.fr>
- Armstrong BK, Kricker A. How much melanoma is caused by sun exposure? *Melanoma Res* 1993; 3: 395-401.
- Aitken J, Welch J, Duffy D, et al. CDKN2A variants in a population-based sample of Queensland families with melanoma. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 446-52.
- Gudbjartsson DF, Sulem P, Stacey SN, et al. ASIP and TYR pigmentation variants associate with cutaneous melanoma and basal cell carcinoma. *Nat Genet* 2008; 40: 886-91.
- Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005; 353: 2135-47.
- Vainio H, Miller AB, Bianchini F. An international evaluation of the cancer-preventive potential of sunscreens. *Int J Cancer* 2000; 88: 838-42.
- Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol* 2011; 29 (3):257-63.
- Gallagher RP, Spinelli JJ, Lee TK. Tanning beds, sunlamps, and risk of cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:562-6.
- International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: a systematic review. *Int J Cancer* 2007; 120:1116-22.
- Lazovich D, Vogel RI, Berwick M, et al. Indoor tanning and risk of melanoma: a case-control study in a highly exposed population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19:1557-68.
- El Ghissassi F, Baan R, Straif K, et al. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens-part D: radiation. *Lancet Oncol* 2009; 10:751-2.
- Green A, McCredie M, Mackie R, et al. A case-control study of melanomas of the soles and palms (Australia and Scotland). *Cancer Causes Control* 1999; 10:21-5.
- Slaper H, Velders GJ, Daniel JS, et al. Estimates of ozone depletion and skin cancer incidence to examine the Vienna Convention achievements. *Nature* 1996; 384:256-8.
- Krone B, Kolmel KF, Grange JM, et al. Impact of vaccinations and infectious diseases on the risk of melanoma evaluation of an EORTC case-control study. *Eur J Cancer* 2003; 39:2372-8.
- Cassidy PB, Grossman D, Leachman S. Melanoma prevention. In: *Emerging Therapeutics for Melanoma*. Edited by Marincola FM, Ascierto PA, Kirkwood JM. London, Future Medicine Ltd 2012:30-42.
- Lofftfield E, Freedman ND, Graubard BI, et al. Coffee drinking and cutaneous melanoma risk in the NIH-AARP diet and health study. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107 (2). pii: dju421. doi:10.1093/jnci/dju421
- Wu S, Han J, Feskanich D, et al. Citrus Consumption and Risk of Cutaneous Malignant Melanoma. *J Clin Oncol* 2015; 33:2500-8.
- Rivera A, Nan H, Li T, et al. Alcohol intake and risk of incident melanoma: a pooled analysis of three prospective studies in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25:1550-8.
- LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasain A (Eds.): *World Health Organization. Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours*. IARC Press, Lyon, 2006.
- AIOM AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2015. Intermedia Editore, Brescia, 2015.
- AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. Italian cancer figures, report 2014: Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6 Suppl. 1):1-144.
- HealSmith MF, Bourke JF, Osborne JE, et al. An evaluation of the revised seven-point checklist for the early diagnosis of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1994; 130:48-50.
- Fitzpatrick TB, Rhodes AR, Sober AJ, et al. Primary

- malignant melanoma of the skin: the call for action to identify persons at risk; to discover precursor lesions; to detect early melanomas. *Pigment Cell* 1988; 9:110-7.
24. Duff CG, Melsom D, Rigby HS, et al. A 6 year prospective analysis of the diagnosis of malignant melanoma in pigmented-lesion clinic: even the experts miss malignant melanoma, but not often. *Br J Plas Surg* 2001; 54:317-21.
 25. Linee guida dell'oncologia italiana. Melanoma. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) 2016. www.aiom.it
 26. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th Edition 2017. Eds Springer.
 27. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med*. 2017; 376:2211-2222.
 28. Ascierto PA, Gogas HJ, Grob JJ, et al. Adjuvant interferon alfa in malignant melanoma: An interdisciplinary and multinational expert review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 85:149-61.
 29. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:493-501.
 30. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 2016; 375:1845-55.
 31. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017; 377:1824-1835.
 32. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant therapy with nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) after complete resection of stage III/IV melanoma: Updated results from a phase III trial [CheckMate 238]. *J Clin Oncol* 2018; 36 (15_suppl): 9502-9502.
 33. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2018 Apr 15. doi: 10.1056/NEJMoa1802357.
 34. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2017; 377:1813-1823.
 35. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol*. 2018 Oct 22;JCO1801219.
 36. Maio M, Lewis K, Demidov L, et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:510-520.
 37. Brand CU, Ellwanger U, Stroebel W, et al. Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma. An analysis of prognostic factors. *Cancer* 1997; 79:2345-53.
 38. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363:711-23.
 39. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369:134-44.
 40. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 2014; 32:1020-30.
 41. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364:2507-16.
 42. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380:358-65.
 43. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. METRIC Study Group. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012; 367:107-14.
 44. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371:1867-76.
 45. Ascierto PA, Schadendorf D, Berking C, et al. MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: a non-randomised, open-label phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14:249-56.
 46. Dummer R, Schadendorf D, Ascierto PA, et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:435-445.
 47. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA* 2011; 305:2327-34.
 48. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015; 372:30-9.
 49. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:1248-60.
 50. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Mar 21. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30142-6.
 51. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol*. 2013 Sep 10;31(26):3182-90.
 52. Kim KB, Eton O, Davis DW, et al. Phase II trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma. *Br J Cancer*. 2008 Sep 2;99(5):734-40.
 53. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled Analy-

- sis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33(17):1889-94.
54. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. KEYNOTE-006 Investigators. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015 Jun 25;372(26):2521-32.
 55. Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: Final overall survival analysis of KEYNOTE-006. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl., Abstr 9504).
 56. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. 5-year survival and other long-term outcomes from KEYNOTE-006 study of pembrolizumab (pembro) for ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma. (abstr. CT188) AACR annual meeting 2019.
 57. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19:1480-1492.
 58. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372:320-30.
 59. Ascierto PA, Long GV, Robert C, et al. Survival Outcomes in Patients With Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Therapy: Three-Year Follow-up of a Randomized Phase 3 Trial. *JAMA Oncol.* 2018 Oct 25. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4514.
 60. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (Check-Mate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:375-84.
 61. Dummer R, Daud A, Puzanov I, et al. A randomized controlled comparison of pembrolizumab and chemotherapy in patients with ipilimumab-refractory melanoma. *J Transl Med* 2015; 13:2062.
 62. Hamid O, Puzanov I, Dummer R, et al. Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma. *Eur J Cancer.* 2017 Nov;86:37-45. doi: 10.1016/j.ejca.2017.07.022.
 63. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med.* 2018 Aug 23;379(8):722-730.
 64. Serrone L, Zeuli M, Sega FM, et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19:21-34.
 65. Bajetta E, Del Vecchio M, Bernard-Marty C, et al. Metastatic melanoma: chemotherapy. *Semin Oncol* 2002; 29:427-45.
 66. Legha SS, Ring S, Papadopoulos N, et al. A prospective evaluation of a triple-drug regimen containing cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD) for metastatic melanoma. *Cancer* 1989; 64:2024-9.
 67. Mc Clay EF, Mastrangelo MJ, Bellet RE, et al. Combination chemotherapy and hormonal therapy in the treatment of malignant melanoma. *Cancer Treat Rep* 1987; 71:465-9.
 68. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999; 17:2745-51.
 69. Eton O, Legha SS, Bedikian AY, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a Phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; 20:2045-52.
 70. Ridolfi R, Chiarion-Sileni V, Guida M, et al. Cisplatin, dacarbazine with or without subcutaneous interleukin-2, and interferon alpha-2b in advanced melanoma outpatients: results from an Italian multicenter phase III randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2002; 20:1600-7.
 71. Kiehlholz U, Punt CJ, Gore M, et al. Dacarbazine, cisplatin, and interferon alfa 2b with or without interleukin-2 in metastatic melanoma: a randomized phase III trial (18951) of the European Organisation for Research and Treatment of cancer Melanoma Group. *J Clin Oncol* 2005; 23:6747-55.
 72. Bajetta E, Del Vecchio M, Nova P, et al. Multicenter phase III randomized trial of polychemotherapy (CVD regimen) versus the same chemotherapy (CT) plus subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha2b in metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2006; 17:571-7.
 73. Hersh E, Del Vecchio M, Brown M, et al. Phase 3, randomized, open-label, multicenter trial of nab-paclitaxel (nab-P) vs dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with metastatic malignant melanoma (MMM) [Abstract]. *Pigment Cell Melanoma Res* 2012; 25 (6):863.
 74. Ascierto PA, Simeone E, Sileni VC, et al. Clinical experience with ipilimumab 3 mg/kg: real-world efficacy and safety data from an expanded access programme cohort. *J Transl Med* 2014; 12:116.
 75. Maio M, Danielli R, Chiarion-Sileni V, et al. Efficacy and safety of ipilimumab in patients with pretreated, uveal melanoma: experience from Italian clinics participating in the European Expanded Access Programme (EAP) [Abstract]. *Ann Oncol* 2013; 24 (11):2911-5.
 76. Ascierto PA, Ferrucci PF, Stephens R, et al. KEYNOTE-022 Part 3: Phase II randomized study of 1L dabrafenib (D) and trametinib (T) plus pembrolizumab (Pembro) or placebo (PBO) for BRAF-mutant advanced melanoma. *Ann Oncol* 2018;29 (Suppl 8): viii442-viii466. 10.1093/annonc/mdy289.

Mesotelioma

Paolo Bironzo¹, Federica Grosso²

¹ Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino - paolo.bironzo@unito.it

² SSD Mesotelioma, ASO SS Antonio e Biagio, Alessandria - federica.grosso@ospedale.al.it

MESOTELIOMA	
Incidenza	Sono 1.800 i nuovi casi di mesotelioma attesi nel 2019 (1.300 in soggetti di sesso maschile e 500 nei soggetti di sesso femminile, pari a 1% e 0,2% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente).
Mortalità	È responsabile del 4% dei decessi oncologici in entrambi i sessi
Sopravvivenza a 5 anni	È pari al 9%.
Sopravvivenza a 10 anni	Dato non disponibile.
Fattori di rischio	L'esposizione lavorativa ed ambientale all'asbesto è il principale fattore di rischio.
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti. Per ulteriori approfondimenti consultare <i>Linee Guida AIOM</i> nel sito www.aiom.it
Trattamento	

Fattori di rischio

Il mesotelioma maligno (MM) origina dal mesotelio (che riveste la pleura e le altre cavità sierose quali peritoneo, pericardio, vaginale del testicolo), rappresenta la più frequente neoplasia maligna primitiva di queste strutture, ed è caratterizzato da una prognosi infausta.^{1,2}

Il fattore di rischio principale del MM è rappresentato dall'esposizione (inalazione) all'asbesto (amianto) nelle sue due forme presenti in natura: anfiboli (actinolite, amosite, antofillite, crocidolite, tremolite) e serpentino (crisotilo). L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) classifica tutti i tipi di asbesto come carcinogeni per l'uomo,³ sebbene un maggior potere cancerogeno sia descritto per gli anfiboli, rispetto al crisotilo. L'asbesto risulta inoltre implicato anche nella genesi del carcinoma polmonare, di alcune pneumoconiosi (asbestosi) e di altre patologie pleuropolmonari (versamento pleurico, placche pleuriche, atelettasia rotonda).

Il ruolo dell'asbesto nella cancerogenesi del MM è noto da oltre 50 anni⁴ e la quota di MM attribuibile all'esposizione a questo minerale fibroso è nell'ordine del 90%, con una variabilità geografica sostanzialmente determinata dalla modalità con cui avviene l'esposizione. L'incidenza del MM dipende dalle caratteristiche dell'esposizione (nelle sue diverse forme: occupazionale, residenziale, domestica), compreso il tempo in cui questa si sia verificata: l'esposizione precoce nel corso della vita conferisce infatti un maggior rischio, se si considera che il tempo di latenza tra esposizione e diagnosi del MM può raggiungere i 40-50 anni.⁵ La persistenza delle fibre di asbesto nei mesoteli è influenzata dal tipo di fibre e dai processi biologici di eliminazione delle stesse.⁶

Il meccanismo cancerogenetico delle fibre di asbesto è legato alle loro dimensioni (che consentono di raggiungere bronchioli terminali e alveoli), alle loro proprietà fisi-

che e alla loro persistenza nell'organismo. La patogenesi, non ancora del tutto chiarita, sembra essere correlata al rilascio da parte dei macrofagi di specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto, che hanno proprietà mutagene sul DNA, con stimolazione autocrina derivante dall'attivazione di oncogeni (MET, EGFR, PDGF, IGF-1, VEGF),⁷ inattivazione di geni oncosoppressori (BAP1)⁸ e resistenza all'apoptosi.⁹

Tale proprietà è tipica delle fibre più lunghe di 5 µm e di spessore inferiore a 0,1 µm che, a causa delle loro dimensioni, non possono essere fagocitate dai macrofagi stessi.

Tra gli altri fattori di rischio chiamati in causa nella genesi del MM sono annoverate le radiazioni ionizzanti e l'esposizione a Thorotrast¹⁰ (mezzo di contrasto usato in radio-diagnostica fino agli anni '50 del secolo scorso). Il rischio individuale può essere influenzato da una predisposizione genetica in grado di spiegare, accanto alla condizione ambientale del rischio esogeno, alcuni *cluster* familiari.¹¹ Questa predisposizione è da correlarsi al polimorfismo dei geni coinvolti nel processo di riparazione del DNA,^{12,13} che rende i soggetti portatori di tale polimorfismo più vulnerabili.

L'uso dell'asbesto, favorito dalle sue eccellenti proprietà fono-assorbenti, di resistenza termica, elettrica e chimica e dalla grande flessibilità e versatilità d'uso, è stato decisamente diffuso in moltissime attività manifatturiere, raggiungendo un picco di impiego tra il 1970 e il 1990. A partire dal 1990 è stato progressivamente bandito in molte Nazioni occidentali, tra cui l'Italia¹⁴ (ma non, ad esempio, dove avrebbe dovuto essere definitivamente bandito a decorrenza dal 2018, la Federazione Russa e la Cina, essendo quest'ultima l'attuale principale produttore al mondo). In Italia è attivo un sistema nazionale di sorveglianza del MM attraverso la segnalazione obbligatoria i cui dati confluiscono nel Registro Nazionale Mesoteliomi (ReNaM).¹⁵ La persistenza di numerosi siti inquinati in Italia (34.000)¹⁶ e la lunga latenza fra l'esposizione e lo sviluppo della malattia costituiscono i possibili presupposti di una significativa incidenza del MM anche nel breve-medio termine, con più di 200.000 decessi attesi in Europa nei prossimi 15 anni,¹⁷ e del conseguente perdurare dell'oneroso carico assistenziale di questa patologia per la sanità in Italia.¹⁸

Incidenza

Sono 1.800 i nuovi casi di mesotelioma attesi nel 2019 (1.300 in soggetti di sesso maschile e 500 nei soggetti di sesso femminile, pari a 1% e 0,2% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente).

La possibilità di sviluppare un mesotelioma nell'arco della vita è pari a 1/195 negli uomini e 1/705 nelle donne.^{Tabella 4}

In Italia la distribuzione del mesotelioma negli uomini è -37% al Centro e -35% al Sud; nelle donne è -65% al Centro e -59% al Sud.^{Tabella 16}

Mortalità

Non sono disponibili dati ISTAT sui decessi per mesotelioma maligno. Dai dati AIRTUM emerge che il MM è responsabile del 4% delle morti totali. La probabilità di morire per un MM è più alta nella fascia di età 70-84 anni ed è pari a 1/317 negli uomini e 1/1.211 nelle donne.

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni per i mesoteliomi è pari all'8,5%. La probabilità di so-

pravvivere a 5 anni dalla diagnosi, per chi sia sopravvissuto dopo un anno dalla diagnosi, è pari al 13,8%.

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

Prevalenza

In Italia sono circa 5.615 le persone con pregressa diagnosi di mesotelioma.^{Tabella 23}

Diagnosi

Il MM tende a occupare estesamente il cavo pleurico, potendo comprimere e anche invadere il polmone e le altre strutture toraciche. La malattia può presentarsi con versamento pleurico ad insorgenza più o meno rapida e con tendenza a recidivare dopo la toracentesi, oppure può essere riscontrata occasionalmente in seguito all'esecuzione di una radiografia del torace. L'iter diagnostico comprende l'indagine radiologica, eventualmente l'esame citologico del versamento e la biopsia pleurica che idealmente dovrebbe consentire il prelievo di abbondante materiale (da conservare anche a scopo medico-legale). La biopsia può essere effettuata sotto guida TC o ecografica o in corso di pleuroscopia ma la metodica considerata di elezione, soprattutto qualora le tecniche semi-invasive non consentano il raggiungimento della diagnosi è la biopsia chirurgica e la tecnica maggiormente impiegata è quella della video toracosopia assistita (VATS: Video-Assisted Thoracoscopic Surgery). In corso della manovra diagnostica pleuroscopica o videotoracosopica in caso di versamento pleurico massivo, può essere effettuata la pleurodesi chimica con talco.

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

Terapia

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

L'intervento di pleurectomia/decorticazione (P/D) ha solitamente un intento citoreducente e/o palliativo, anche se può trovare uno spazio curativo negli stadi precoci di malattia, sempre che venga attuata in modo radicale e in assenza di residuo di malattia, nell'ambito di programmi multimodali che includono chemioterapia +/- radioterapia.

L'intervento chirurgico di pleuro-pneumonectomia estesa (EPP) ha un potenziale intento radicale, ma le indicazioni sono oggi estremamente limitate. Tale approccio va comunque preso in considerazione solo in un contesto multidisciplinare e solo in Centri con personale dedicato e con esperienza in questo ambito, ottimalmente nell'ambito di studi clinici.

Il trattamento chemioterapico è la terapia di elezione per i pazienti affetti da MM e la doppietta con cisplatino e un antifolato è il trattamento standard in prima linea. Due studi randomizzati hanno evidenziato un rilevante vantaggio in sopravvivenza per la combinazione contenente cisplatino e un antifolato (pemetrexed o raltitrexed), rispetto al solo derivato del platino.^{20,21} Entrambe le associazioni hanno inoltre dimostrato un miglioramento in termini di qualità di vita e controllo dei sintomi (dispnea, dolore, fatica e tosse). Il pemetrexed è l'antifolato di elezione in prima linea. Per il miglior profilo di tossicità il carboplatino può essere utilizzato in sostituzione al cisplatino, avendo mostrato attività ed efficacia sovrapponibile, soprattutto in pazienti anziani o con comorbidità. (Srouf, Stoner, ASCO proceedings 2016)

Uno studio randomizzato di fase III ha valutato l'impiego di un antiangiogenetico (bevacizumab 15 mg/kg) in associazione a cisplatino/pemetrexed (con la possibilità di proseguire con il solo bevacizumab come mantenimento dopo la fase di induzione) verso la sola doppietta chemioterapica. In 448 pazienti veniva dimostrato un vantaggio in termini di OS con miglioramento della qualità di vita per la tripla rispetto al trattamento standard (sopravvivenza mediana 18,8 mesi [95% CI 15,9-22,6]) versus 16,1 mesi [14,0- 17,9]; HR 0,77 [0,62-0,95]; p=0,0167), seppure con un peggioramento del profilo di tollerabilità per eventi trombotici e ipertensione.²²

Va sottolineato che, ad oggi, bevacizumab non è approvato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) con questa indicazione.

Il numero ottimale di cicli di terapia, sebbene non dimostrato in studi clinici dedicati, è pari a 4-6, considerando 4 cicli sufficienti per quei pazienti con una scarsa tollerabilità al trattamento. Non esiste un'indicazione alla terapia di mantenimento per il MM. La tempistica con cui questi pazienti vanno trattati è tuttora oggetto di discussione, ma si ritiene che la terapia debba essere intrapresa tempestivamente dopo la diagnosi, anche se esiste un solo studio condotto in un limitato numero di pazienti che si è posto specificatamente tale quesito.^{18,23}

Nei pazienti anziani, con istologia epitelioide e con malattia asintomatica o paucisintomatica è appropriato anche una condotta di wait and see.

Fatta eccezione per un aumento della tossicità ematologica, gli studi di fase III sopra menzionati non hanno evidenziato una differenza di efficacia nella popolazione anziana, che può quindi giovare dello stesso trattamento, qualora si presenti in buone condizioni generali (ECOG PS = 0-1) e in assenza di importanti comorbidità.

Interessanti dati sono emersi dalla valutazione dei livelli sierici di mesotelina, evidenziando anche una possibile correlazione con i cambiamenti volumetrici della malattia: i risultati di tali analisi non sono tuttavia validati e non possono pertanto essere utilizzati nella pratica clinica come surrogato della valutazione radiologica.²⁴

Non esiste uno standard di trattamento in seconda linea in quanto nessuno studio randomizzato ha mai evidenziato un vantaggio in sopravvivenza di alcun farmaco rispetto alla sola terapia di supporto. Nei pazienti con un rapido peggioramento delle

condizioni generali o con importanti comorbilità, soprattutto se scarsamente responsivi alla prima linea di trattamento, l'indicazione alla sola terapia di supporto è da considerarsi di elezione, mentre per gli altri pazienti può essere indicato un trattamento con monochemioterapia (gemcitabina o vinorelbina).^{18,25}

In piccole casistiche si è dimostrato un vantaggio clinico con il ritrattamento dei pazienti con pemetrexed (soprattutto dopo un prolungato intervallo libero da malattia e in presenza di una buona risposta alla prima linea).^{18,26} Una valutazione retrospettiva su 181 pazienti, che avevano per lo più ricevuto una prima linea con cisplatino e pemetrexed, ha evidenziato un vantaggio per il ri-trattamento con lo stesso farmaco (superiore in termini di tempo alla progressione e di sopravvivenza complessiva, per quelli ri-trattati con cisplatino/pemetrexed).²⁷

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

Nel MM è stata descritta la perdita di geni oncosoppressori, più che la presenza di mutazioni attivanti: i geni più comunemente colpiti da evento mutazionale sono cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (CDKN2A), neurofibromatosis type 2 (NF2) e BRCA-associated protein 1 (BAP1).²⁸ I risultati della fase 2 dello studio di fase II con tazemetostat (EZH2 inibitore), presentati all'ASCO Annual Meeting del 2018, dimostrano un tasso di controllo di malattia del 51% in una coorte di 74 pazienti in gran parte con deficit di BAP1.²⁹

Nonostante la dimostrata attività di farmaci a bersaglio molecolare sui modelli preclinici e animali, nessuno di questi trova ad oggi un'indicazione terapeutica nella pratica clinica. Nonostante gli elevati livelli di espressione di EGFR, tutti gli studi fino ad ora condotti con l'impiego di EGFR inibitori si sono rivelati negativi, verosimilmente per la assenza di mutazioni attivanti per questo recettore nelle cellule di MM. Uno studio di fase III che ha confrontato la doppietta di chemioterapia con cisplatino/pemetrexed associata ad un inibitore tirosino-kinasico multitarget ad azione antiangiogenica (nintedanib) versus chemioterapia più placebo ha fallito nel dimostrare una superiorità del braccio sperimentale.³⁰ Un altro potenziale bersaglio cellulare è rappresentato dalla mesotelina e differenti farmaci molecolari ad azione inibente (anticorpi monoclonali, vaccini, immunotossine, ecc) sono stati valutati (o sono in corso di valutazione) seppur al momento con risultati non incoraggianti.^{31,32} Recentemente sono stati presentati i dati preliminari di uno studio di fase I che ha indagato il ruolo di CAR-T anti-mesotelina in pazienti affetti da neoplasie pleuriche, con risultati incoraggianti e buona tollerabilità.³³

Il crescente impiego delle tecniche di *next generation sequencing* (NGS) in ambito oncologico ha trovato applicazione anche in studi su questa patologia: una valutazione retrospettiva su 123 casi ha descritto un profilo molecolare complesso con un numero elevato di alterazioni potenzialmente prognostiche e/o predittive. Fra queste sono risultate particolarmente numerose le alterazioni a carico dei pathway di p53 e della phosphatidylinositol 3-kinase.³⁴

NF2 (sopra citato) codifica per una proteina nota come merlina, la cui soppressione causa l'attivazione di svariati meccanismi di segnale tra cui HER1/2, mTOR, ERK, e

FAK (Focal Adhesion Kinase), che sono pertanto potenziali bersagli d'azione terapeutica.

Lo studio COMMAND di fase IIB, che valutava l'azione di un FAK inibitore (defactinib; VS-6063) somministrato per via orale (verso placebo) come terapia di mantenimento nel MM in stadio avanzato, avendo la merlina come fattore di stratificazione è stato interrotto per mancanza di efficacia del trattamento sperimentale.³⁵ Per quanto riguarda la via di segnale di mTOR, i dati di uno studio di fase II con everolimus ne hanno dimostrato un'efficacia marginale,³⁶ mentre non sono ancora disponibili i risultati di un altro studio inteso a valutare l'efficacia dello stesso farmaco, utilizzando la merlina come fattore di selezione dei pazienti (NCT01024946).

Sulla base di un vantaggio sull'intervallo libero da progressione dimostrato in uno studio di fase II randomizzato di ADI-PEG20 (arginina deaminasi) vs best supportive care³⁷ e degli incoraggianti risultati di uno studio di fase I su ADI-PEG 20 in associazione a cisplatino e pemetrexed,³⁸ è attualmente in corso uno studio II/III randomizzato in pazienti con istologia bifasica e sarcomatoide, che sono quelle che più frequentemente presentano un deficit dell'enzima arginino succinato sintetasi e quindi potenzialmente più sensibili alla attività di questo farmaco [NCT02709512].

Il MM è caratterizzato da un'importante componente infiammatoria, parzialmente dovuta all'azione indotta dalle fibre di asbesto, e questo lo rende potenzialmente candidabile a valutare l'efficacia di farmaci in grado di modulare la risposta immune, tra cui gli inibitori degli immunocheckpoint. Tremelimumab, inibitore di CTLA-4, non ha dimostrato una maggiore efficacia rispetto a placebo in uno studio di fase 2b (sopravvivenza mediana pari a 7,7 mesi versus 7,3, HR 0,92 [95% 2-sided CI 0,76-1,12]).³⁹ Per quanto concerne l'utilizzo di inibitori di PD-1/PD-L1 in monoterapia o in associazione ad inibitori di CTLA-4, alcuni trial non comparativi suggeriscono una buona attività in pazienti precedentemente sottoposti a chemioterapia. È attualmente in corso lo studio di fase 3 CONFIRM, volto a confrontare nivolumab e placebo in pazienti affetti da MM pre-trattato con chemioterapia [NCT03063450]. Recentemente sono stati inoltre presentati i risultati di uno studio di fase 2 a singolo braccio, DREAM, che ha valutato l'associazione di cisplatino, pemetrexed e durvalumab (anti PD-L1) in pazienti naive da trattamento.⁴⁰ Lo studio ha arruolato 54 pazienti, 82% ad istologia epitelioide e di sesso maschile. Il tasso di risposte al trattamento è stato pari al 48% (95% CI 35-61%) con una mPFS di 6,9 mesi (95% CI 5,5-9,0). È attualmente in corso uno studio di fase II/III italo-canadese (IND227) che sta valutando l'efficacia di pembrolizumab in associazione alla chemioterapia standard vs chemioterapia standard in pazienti non pretrattati [NCT02784171]. Il braccio di pembrolizumab in monoterapia è stato chiuso dopo l'analisi preliminare sui primi 54 pazienti ha mostrato inferiorità del braccio di immunoterapia rispetto alla chemioterapia standard.

BIBLIOGRAFIA

1. Crocetti E, AIRTUM WG. Italy, the seven tumors with the worst prognosis. *Epidemiol Prev* 2009; 33:1-2
2. Marinaccio A, Nesti M; Regional Operational Centers. Analysis of survival of mesothelioma cases in the Italian register [ReNaM]. *Eur J Cancer*. 2003 Jun;39(9):1290-5
3. International Agency for research on cancer. A review of human carcinogens: metals, arsenic, dusts and fibres. IARC, Lyon, 2012 [IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 100C].
4. Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Brit J Ind Med* 1955; 12:81-6.
5. Magnani C, Ferrante D, Barone-Sdesi F, et al. Cancer risk after cessation of asbestos exposure: a cohort study of Italian asbestos cement workers. *Occup Environ Med* 2008; 65:164-70.
6. Magnani C, Fubini B, Mirabelli D, et al. Pleural mesothelioma: epidemiological and public health issues. Report from the second consensus conference on pleural mesothelioma. *Med Lav* 2013; 104:191-202.
7. Shukuya T, Serizawa M, Watanabe M, et al. Identification of actionable mutations in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2014; 86:35-40.
8. Xu J, Kadariya Y, Cheung M, et al. Germline mutation of Bap1 accelerates development of asbestos-induced malignant mesothelioma. *Cancer Res* 2014; 74:4388-97.
9. Gordon GJ, Mani M, Mukhopadhyay, et al. Inhibitors of apoptosis proteins are regulated by tumor necrosis factor-alpha in malignant pleural mesothelioma. *J Pathol* 2007; 211:436-46.
10. Goodman JE, Nascarella MA, Valberg PA. Ionizing radiation: a risk factor for mesothelioma. *Cancer Causes Control* 2009; 20:1237-54.
11. Ascoli V, Romeo E, Carnovale Scalzo C, et al. Familial malignant mesothelioma: a population study in central Italy (1980-2012). *Cancer Epidemiol* 2014; 38:273-8.
12. Neri M, Ugolini D, Dianzani I, et al. Genetic susceptibility to malignant pleural mesothelioma and other asbestos-associated diseases. *Mutat Res* 2008; 659:126-36.
13. Cadby G, Mukherjee S, Musk AW, et al. A genome-wide association study for malignant mesothelioma risk. *Lung Cancer* 2013; 82:1-8.
14. Legge 27 marzo 1992 n. 257 e successive modifiche ([www.camera.it/temiap/2014/03/24/OCD1770000017.pdf](http://www.camera.it/temiap/2014/03/24/ OCD1770000017.pdf)).
15. www.inail.it
16. www.bonifiche.miniambiente.it
17. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC (Eds.). World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. IARC Press, Lyon 2004.
18. Novello S, Pinto C, Torri V, et al. Third Italian consensus conference for malignant pleural mesothelioma: state of the art and recommendations. *Crit Rev Oncol/Haematol* 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.05.004>.
19. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. Italian cancer figures, report 2014: Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 [6 Suppl. 1]:1-144.
20. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21:2636-44.
21. van Meerbeek JP, Gaafar R, Manegold C, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 2005; 23:6881-9.
22. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387:1405-14.
23. O'Brien MER, Watkins D, Ryan C, et al. A randomized trial in malignant mesothelioma (M) of early (E) versus delayed (D) chemotherapy in symptomatically stable patients: the MED trial. *Annals of Oncology* 2006; 17:270-5.
24. Creaney J, Francis RJ, Dick IM, et al. Serum soluble mesothelin concentrations in malignant pleural mesothelioma: relationship to tumor volume, clinical stage and changes in tumor burden. *Clinical Cancer Research* 2011; 17:1181-9.
25. Manegold C, Symanowski J, Gatzemeier U, et al. Secondary (post-study) chemotherapy in the phase III study of pemetrexed + cisplatin vs. cisplatin in malignant pleural mesothelioma is associated with longer survival. *Ann Oncol* 2005; 16 [6]:923-7.
26. Ceresoli GL, Zucali PA, De Vincenzo F, et al. Retreatment with pemetrexed-based chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2011; 72:73-7.
27. Zucali PA, Simonelli M, Michetti G, et al. Second-line chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: results of a retrospective multicenter survey. *Lung Cancer* 2012; 75:360-7.
28. Sekido Y. Molecular pathogenesis of malignant mesothelioma. *Carcinogenesis* 2013; 34 [7]:1413-9.
29. Zauderer MG, Szlosarek P, Le Moulec S, et al. Phase 2, multicenter study of the EZH2 inhibitor tazemetostat as monotherapy in adults with relapsed or refractory (R/R) malignant mesothelioma (MM) with BAP1 inactivation. *J Clin Oncol* 2018; 36 [suppl; abstr 8515]
30. Scagliotti GV, Gaafar R, Nowak AK, et al. Nintedanib + pemetrexed/cisplatin in patients with unresectable MPM: phase III results from the LUME-Meso trial. Presented at 2018 WCLC, Toronto, Canada.
31. Hassan R, Cohen SJ, Philips M, et al. Phase I clinical trial of the chimeric anti-mesothelin monoclonal antibody

- MORAb-009 in patients with mesothelin-expressing cancers. *Clin Cancer Res* 2010; 16 (24): 6132-8.
32. Hassan R, Bullock S, Premkumar A, et al. Phase I study of SS1P, a recombinant anti-mesothelin immunotoxin given as a bolus IV infusion to patients with mesothelin-expressing mesothelioma, ovarian, and pancreatic cancers. *Clin Cancer Res* 2007; 13 (17):5144-9.
33. Adusumilli PD, Zauderer MG, Rusch VW, et al. CT036-A phase I clinical trial of malignant pleural disease treated with regionally delivered autologous mesothelin-targeted CAR T cells: safety and efficacy. Presented at 2019 AACR Annual Congress, Atlanta, USA
34. Lo Iacono M, Monica V, Righi L, et al. Targeted next-generation sequencing of cancer genes in advanced stage malignant pleural mesothelioma: a retrospective study. *J Thorac Oncol* 2015; 10 (3):492-9.
35. Fennell DA, Baas P, Taylor P, et al. Maintenance defactinib versus placebo after first-line chemotherapy in patients with merlin-stratified pleural mesothelioma: COMMAND – a double-blind, randomized, phase II study. *J Clin Oncol* 2019;37(10):790-798
36. Ou SH, Moon J, Garland LL, et al. SWOG S0722: phase II study of mTOR inhibitor everolimus (RAD001) in advanced malignant pleural mesothelioma (MPM). *J Thorac Oncol* 2015; 10 (2):387-91.
37. Szlosarek PW, Steele JP, Nolan L, et al. Arginine deprivation with pegylated arginine deiminase in patients with argininosuccinate synthetase 1-deficient malignant pleural mesothelioma: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;3(1):58-66.
38. Beddowes E, Spicer J, Chan PY, et al. Phase 1 dose-escalation study of pegylated arginine deiminase, cisplatin, and pemetrexed in patients with argininosuccinated synthetase 1-deficient thoracic cancers. *J Clin Oncol* 2017;35(16):1778-85.
39. Maio M, Scherpereel A, Calabrò L, et al. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1261-73.
40. Nowak AK, KoK PS, Lesterhuis WJ, et al. DREAM- A phase 2 trial of durvalumab with first-line chemotherapy in mesothelioma: final result. Presented at 2018 WCLC, Toronto, Canada.

Ovaio

Sandro Pignata¹, Sabrina Chiara Cecere² e AIRTUM Working Group

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

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

OVAIO	
Incidenza	In Italia sono attesi nel 2019 5.300 nuovi casi.
Mortalità	Nel 2016 i decessi per tumore dell'ovaio in Italia sono stati 3.260.
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni è pari al 40%.
Sopravvivenza a 10 anni	La sopravvivenza a 10 anni è pari al 31%.
Fattori di rischio	Fattori genetici familiari: storia familiare di neoplasia ovarica o mammaria, mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2. Fattori endocrini: non avere avuto figli; la comparsa anticipata del menarca o ritardata della menopausa. Stile di vita: sovrappeso, dieta ricca in grassi. È stato suggerito ma non chiaramente dimostrato un rischio maggiore correlato all'esposizione al talco.
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti. Per ulteriori approfondimenti consultare <i>Linee Guida AIOM</i> nel sito www.aiom.it
Trattamento	

Fattori di rischio

Il cancro ovarico rappresenta circa il 30% di tutti i tumori maligni dell'apparato genitale femminile e occupa il decimo posto tra tutti i tumori femminili (3%). Le forme epiteliali hanno un'incidenza del 60% e rappresentano il 30% dei carcinomi del tratto

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

L'effetto protettivo dei contraccettivi orali è direttamente proporzionale alla durata di assunzione. Nonostante queste evidenze non è stata, ad oggi, dimostrata una correlazione diretta tra i singoli fattori di rischio e il processo di cancerogenesi. Per quanto riguarda i *tumori stromali dei cordoni sessuali* è segnalata in letteratura un'associazione con infertilità e assunzione di agenti inducenti l'ovulazione per i tumori a cellule della granulosa.^{4,5} È stata descritta un'associazione con l'esposizione ad asbesto e talco, con l'abuso di alcol, l'obesità e una dieta ricca di grassi, sebbene nessuno di questi fattori sia stato direttamente correlato alla neoplasia. Fumo e caffeina non sembrano invece avere evidenti relazioni. La maggior parte dei tumori ovarici epiteliali è sporadica, tuttavia nel 5-10% si riscontra un pattern familiare o ereditario. Le condizioni genetiche associate all'insorgenza di questi tumori sono la sindrome familiare del carcinoma mammario ed ovarico (BOCS), la sindrome specifica del carcinoma ovarico familiare (SSOCS), e la sindrome ereditaria del carcinoma colico non polipoide (HNPCC) di tipo II. I fattori di rischio biomolecolari sono legati a mutazioni a carico di alcuni geni responsabili del riparo del DNA attraverso la ricombinazione omologa, tra cui i geni BRCA 1 e BRCA 2. Sia la BOCS, che la SSOCS sono causate entrambe da una mutazione ereditaria dei geni BRCA1 e BRCA2. La presenza di una delle due mutazioni si associa ad un aumento del rischio di carcinoma mammario, delle tube di Falloppio, carcinoma ovarico o primitivo peritoneale, carcinoma del pancreas, del colon-retto, melanoma, prostata e carcinoma mammario maschile con incidenza variabile (40-80% per il cancro al seno; 11-40% per il carcinoma ovarico, 1-10% per il carcinoma mammario maschile, fino al 39% per il cancro alla prostata, 1-7% per il carcinoma pancreatico).^{6,7} Relativamente al carcinoma ovarico per le pazienti portatrici di mutazione dei geni BRCA il rischio di sviluppare un carcinoma ovarico aumenta dall'1-2% nella popolazione generale al 24%-40% per le donne BRCA1 mutate e all'11%-18% per quelle con mutazione di BRCA2.⁸ Le pazienti *carriers* di mutazioni dei geni BRCA 1 e 2 presentano più frequentemente forme ad istologia sierosa, in particolare di alto grado che presentano, inoltre, mutazioni a carico di p53. Gli istotipi sierosi di basso grado appaiono più spesso correlati a mutazioni dei geni KRAS e BRAF. L'associazione con la sindrome di Peutz-Jaegers e alcune varianti di tumori a cellule di Sertoli è stata oggetto di riscontro nelle forme stromali dei cordoni sessuali. In altre forme, peraltro generalmente ad incerto comportamento, sono stati evidenziati possibili rapporti eziologici tra il gonadoblastoma e le anomalie degli organi sessuali secondari, generalmente associati a presenza di cromosoma Y. Negli ultimi anni, l'aumento delle conoscenze sulla biologia del carcinoma ovarico ha consentito di non considerarlo un unicum ma

una neoplasia biologicamente eterogenea favorendo lo sviluppo di nuove ipotesi patogenetiche, ad oggi ancora da validare.

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

Incidenza

Sono 5.300 i nuovi casi di tumore dell'ovaio attesi nel 2019.^{Tabella 5}

La possibilità di sviluppare un tumore dell'ovaio nell'arco della vita è pari a 1/82 nelle donne.^{Tabella 4}

In Italia la distribuzione del tumore dell'ovaio è +1% al Centro e -11% al Sud.^{Tabella 16}

Mortalità

Nel 2016 i decessi per il tumore dell'ovaio in Italia sono stati 3.260 (ISTAT 2016).^{Tabella 8} La possibilità di morire a causa di un tumore dell'ovaio in Italia è pari a 1/112.^{Tabella 11} La mortalità per tumore dell'ovaio in Italia nelle donne è -16% al Centro e -17% al Sud.^{Tabella 18}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni delle donne con tumore dell'ovaio in Italia è pari al 40%.^{Figura 6}

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

Trattandosi di quadri clinici ad esito spesso infausto nel breve periodo, non sorprende come, allontanandosi dal momento della diagnosi, la probabilità di sopravvivere a 5 anni incrementi notevolmente nel medio-lungo periodo (53% dopo 1 anno, 79% dopo 5 anni). Non si evidenziano per altro differenze significative di sopravvivenze tra le Regioni del Nord Italia (39/40%), quelle del Centro (42%) e quelle del Sud (38%).^{Tabella 28}

Prevalenza

In Italia sono circa 51.000 le persone con pregressa diagnosi di tumore dell'ovaio.^{Tabella 23}

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

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

Diagnosi precoce

A causa della sintomatologia aspecifica e tardiva, circa il 75-80% delle pazienti presenta al momento della diagnosi una malattia in fase avanzata (stadio FIGO III-IV); ben più raro (10%) è il riscontro iniziale di una neoplasia limitata agli annessi (stadio FIGO I), il più delle volte scoperta occasionalmente durante i controlli ginecologici routinari. Nel restante 10% dei casi la diagnosi viene effettuata quando la malattia è ancora circoscritta alla pelvi. L'esordio clinico è rappresentato spesso da sintomi riconducibili alla presenza di malattia avanzata, come una massa addominale o ascite (quest'ultima legata sovente a carcinosi peritoneale, che configura una neoplasia in III stadio). Attualmente, non sono stati ancora identificati e riconosciuti approcci clinici o strumentali efficaci nella diagnosi precoce. Un'obiettività addominale che riveli la presenza di ascite e/o di massa annessiale può rappresentare il primo segno di malattia. Per giungere alla diagnosi clinica si rendono, tuttavia, necessarie ulteriori indagini quali un'ecografia transvaginale ed il dosaggio dei marcatori sierici, dei quali il più accreditato è il CA125, mentre il CA19.9 ed il CEA possono essere richiesti per escludere eventualmente una neoplasia del tratto digestivo. Di recente, l'*Human epididymal secretory protein 4* (HE4)¹² per la sua elevata sensibilità che sembra superiore a quella del CA125 è in fase di validazione come antigene tumorale sierico nella diagnosi differenziale di tumefazioni annessiali o pelviche, in particolare negli stadi iniziali e nel follow-up del carcinoma ovarico. La valutazione dell'estensione della neoplasia al peritoneo o a distanza può essere ottenuta dall'esecuzione di indagini quali la tomografia computerizzata (TC).

La 18FDG PET non è considerato un esame di routine nella stadiazione della malattia, ma un'indagine strumentale di secondo livello, spesso richiesta ad integrazione della laparoscopia nella stadiazione prechirurgica nei casi in cui ci sia un dubbio di citoriducibilità ottimale al fine di identificare le pazienti con più elevata probabilità di trarre vantaggio da un trattamento medico preoperatorio.¹³ In caso di dubbia infiltrazione degli organi contigui o di primitività della lesione ovarica (T. Krukemberg) è raccomandata l'esecuzione di esami endoscopici (e.s. gastroscopia, rettoscopia, cistoscopia).

Terapia

Il sistema classificativo standard dei tumori epiteliali ovarici fa capo alla Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO), con stadiazione patologica che contempla una chirurgia primaria effettuata secondo tempi ben scanditi dalle linee guida redatte dal Gynaecologic Group dell'EORTC. L'intervento chirurgico è, di conseguenza, parte integrante della diagnosi oltre che di una corretta stadiazione. La metodica utilizzata può essere laparoscopica o laparotomica. La tecnica laparotomica è preferita, in quanto consente una valutazione diretta ed ampia della cavità addomino-

pelvica, per contro, la tecnica laparoscopica può trovare applicazione in mani esperte ed in centri selezionati nella ristadiazione chirurgica della diagnosi incidentale di carcinoma ovarico (in assenza di compromissione degli organi peritoneali) e nella valutazione preoperatoria della malattia avanzata. Nelle pazienti affette da tumore ovarico in stadio iniziale (*early ovarian cancer*), con malattia confinata alla pelvi (FIGO I-IIa) una chirurgia radicale è curativa nel 70% dei casi. L'intervento chirurgico in questi stadi prevede l'istero-annessiectomia bilaterale, l'omentectomia infracolica, washing e biopsie peritoneali oltre all'esplorazione del retro-peritoneo e dell'area pelvica e paraortica. In casi selezionati (paziente in pre-menopausa con desiderio di prole) è possibile prendere in considerazione un trattamento chirurgico conservativo (conservazione di utero e annesso controlaterale) per preservare la capacità riproduttiva. Il trattamento delle forme di carcinoma ovarico precoce è chirurgico, ma in considerazione del rischio di recidiva del 25-30%, in molti casi viene prescritto un trattamento chemioterapico adiuvante.

Al fine di selezionare le pazienti che possano realmente beneficiare della terapia medica, questo subset clinico è attualmente suddiviso in tre differenti categorie di rischio (alto-intermedio-basso) grazie all'identificazione di fattori prognostici indipendenti quali: il grado di differenziazione, lo stadio FIGO, il sottostadio (in caso di rottura pre-operatoria della capsula ovarica), l'età, il sottotipo istologico (prognosi peggiore nell'indifferenziato o a cellule chiare) e la presenza di ascite. Nelle pazienti a basso rischio (stadio FIGO Ia e Ib con malattia ben differenziata e istotipo non a cellule chiare) la chirurgia è risolutiva nel 95% dei casi e non vi è evidenza di vantaggio di una successiva chemioterapia adiuvante. Le altre forme si associano a un tasso di recidiva del 2,540% e sono candidate a trattamento chemioterapico adiuvante. Lo standard prevede, ad oggi, l'utilizzo del carboplatino AUC 6 *single agent* per 4-6 cicli o la combinazione carboplatino AUC5 e paclitaxel (175 mg/m² ev in 3 ore ogni 21 giorni) per 3-6 cicli.

Nel carcinoma ovarico in fase avanzata (stadio FIGO III e IV) la chirurgia ha il compito di asportare tutta la neoplasia visibile (chirurgia citoreducente o di *debulking*), oltre a valutarne l'estensione, poiché la presenza di residuo tumorale postchirurgico è considerata un fattore prognostico indipendente e strettamente correlato alla sopravvivenza. Pazienti sottoposte a citoreduzione ottimale (con assenza di residuo tumorale macroscopico), infatti, presentano una netta riduzione del rischio di recidiva¹⁴. La chirurgia, in questo setting, prevede: l'isterectomia totale extra fasciale con annessiectomia bilaterale; l'omentectomia totale; l'appendicectomia; l'asportazione di tutta la malattia macroscopicamente visibile e, nei limiti chirurgici, la resezione degli organi coinvolti dalla malattia. La linfadenectomia pelvica e lombo aortica sistematica è stata a lungo discussa come ruolo terapeutico. Di recente i risultati dello studio LION sono stati pubblicati sul *New England Journal of Medicine*, mostrando che la linfadenectomia sistematica in pazienti con malattia nodale non sospetta non impatta sulla sopravvivenza globale.¹⁵ Negli stadi avanzati, inoperabili radicalmente *d'emblée*, è possibile prendere in considerazione dopo chemioterapia neoadiuvante (3 cicli) una chirurgia di seconda istanza (chirurgia d'intervallo), strategia terapeutica che non ha dimostrato sostanziali differenze rispetto all'approccio standard (chirurgia seguita da chemioterapia) in termini di sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale.¹⁶ Pri-

ma della pubblicazione di dati definitivi sulla chemioterapia neoadiuvante, la chirurgia primaria, quando radicale, è ancora da considerare il trattamento di riferimento, eccetto in donne con diffusione di malattia extra addominale, con controindicazioni assolute alla chirurgia o disseminazione intra-addominale tale da non consentire di ottenere un residuo tumorale ottimale.

Ad oggi, il trattamento di combinazione di carboplatino AUC5 e paclitaxel¹⁸ è lo schema di riferimento nel trattamento adiuvante o di prima linea del carcinoma ovarico. Tuttavia, nonostante l'efficacia iniziale, il 70-80% delle pazienti con neoplasia in stadio avanzato sviluppa una recidiva di malattia entro i primi 2 anni e necessita di una successiva linea di trattamento. Dalla necessità di migliorare questi insoddisfacenti risultati sono emersi nuovi studi formulati per valutare alternative al regime tradizionale. Le strategie adottate sono state differenti, tra queste l'aggiunta di un terzo farmaco (studio GOG 182- ICON5, sostanzialmente negativo), l'utilizzo di nuove doppiette (studio MITO2 con equiefficacia della schedula carboplatino/doxorubicina liposomiale peghilata rispetto allo standard), la modifica del *timing* del trattamento (studio del Japanese Gynecologic Oncology Group con carboplatino/paclitaxel settimanale, meglio tollerato e associato a vantaggio di circa un anno in sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale a 3 anni rispetto alla schedula trisettimanale)¹⁶ o della modalità di somministrazione con l'impiego della chemioterapia intraperitoneale (lo studio GOG 172 ha dimostrato che l'utilizzo del cisplatino i.p. si associa al vantaggio di circa un anno in sopravvivenza globale, tuttavia, a causa della notevole tossicità correlata è lungi da rientrare nella pratica clinica corrente eccetto in centri ad elevato *expertise*).

Negli ultimi 20 anni nessun regime chemioterapico ha realmente dimostrato di essere superiore allo schema standard carboplatino/paclitaxel somministrato ogni 3 settimane. Quanto all'utilizzo di agenti biologici a bersaglio molecolare, la prima classe di farmaci ad ottenere risultati incoraggianti in questa patologia è quella degli antiangiogenetici. Il bevacizumab (anticorpo monoclonale ricombinante che lega con elevata affinità il Vascular Endothelial Growth Factor A [VEGF A] neutralizzandolo) è stato tra i primi agenti targeted a dimostrare elevata attività già in studi di fase I e II in monoterapia nella recidiva di carcinoma ovarico con tassi di risposte del 20%.

Due studi randomizzati di fase III (GOG 218¹⁹ e ICON7²⁰) hanno dimostrato che l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia con carboplatino/taxolo, sia in combinazione, sia come successivo mantenimento di 12-15 mesi, determina un prolungamento della sopravvivenza libera da progressione (PFS) nel trattamento di prima linea di donne affette da carcinoma ovarico avanzato sottoposte a *debulking*, oltre che della sopravvivenza globale (OS), in particolare negli stadi avanzati a prognosi sfavorevole (IIb-c con residuo <1 cm e FIGO IV). Tali risultati hanno condotto l'EMA al termine del 2011 e l'AIFA nel 2013 ad autorizzare l'impiego del bevacizumab nel trattamento di prima linea del carcinoma ovarico delle pazienti in stadio FIGO IIb-c e IV in combinazione con carboplatino/paclitaxel e come mantenimento in monoterapia, per circa 15 mesi complessivi. Recentemente sono stati pubblicati sul NEJM i dati dello studio solo I con trattamento con Olaparib in terapia di mantenimento dopo risposta a carboplatino e taxolo in prima linea, in pazienti con mutazione di BRCA. La proporzione di pazienti libere da progressione a tre anni è stata con olaparib del 66% rispetto al 29%

del braccio di controllo. Tale trattamento rappresenterà a breve lo standard in prima linea in pazienti mutate e al momento è partito un programma di uso compassionevole in Italia²¹.

Il 70-80% delle pazienti affette da neoplasia ovarica in stadio avanzato presenta una recidiva di malattia entro i primi 2 anni dal termine del trattamento. Una problematica di grande attualità risiede nella tempistica di inizio trattamento della paziente recidivata. Ad oggi, non ci sono evidenze a supporto di un trattamento chemioterapico anticipato in presenza di esclusiva recidiva biochimica (incremento del CA125). Il follow-up radiologico viene invece ritenuto utile per la selezione delle pazienti recidivate che possono giovare della chirurgia, in particolare nei casi con intervallo prolungato dall'ultimo trattamento di prima linea (>12 mesi). Durante l'ASCO del 2017 sono stati pubblicati i risultati dello studio DESKTOP III che ha dimostrato che la chirurgia secondaria ottimale seguita da chemioterapia "platinum based" prolunga di circa 7 mesi la sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto alla sola chemioterapia nella recidiva di malattia con intervallo ≥ 12 mesi (PFS 14 vs 21.2 mesi HR 0.56 vs 0.98, $p < 0.0001$) confermandone l'importanza nell'algoritmo di trattamento di queste pazienti. Tuttavia l'end point dello studio e la overall survival; i dati sono attesi per fine anno.²²

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

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

Pertanto, nel sottogruppo di pazienti per le quali il **platino** è un'opzione terapeutica, il riutilizzo di un regime di combinazione a base di platino (carboplatino/taxolo, carboplatino/gemcitabina, carboplatino/doxorubicina liposomiale peghilata) si asso-

cia ad un beneficio in PFS e OS rispetto alla monoterapia. Come nella prima linea, anche in questo *setting*, l'EMA ha approvato l'impiego del bevacizumab in combinazione con il carboplatino e la gemcitabina alla luce dei risultati dello studio OCEANS, che ha decretato la superiorità dell'associazione con l'antiangiogenetico e del successivo mantenimento fino a progressione in termini di PFS, ma non di OS rispetto al braccio standard. La rimborsabilità è stata ottenuta, tuttavia, solo nelle pazienti non pretrattate con bevacizumab ed è confinata al trattamento in seconda linea. Pertanto nelle pazienti con intervallo libero da platino >6 mesi che non hanno ricevuto in prima linea l'antiangiogenetico, tale opzione è da valutare nella strategia terapeutica. Lo studio MITO16B-Mango OV2 ha valutato l'efficacia del bevacizumab in pazienti già trattate in prima linea con il farmaco dimostrando pari efficacia rispetto alle pazienti non pretrattate: dati preliminari sono stati presentati all'ASCO2018.

Di recente, anche gli inibitori dell'enzima PARP sono entrati nell'armamentario terapeutico dei tumori ovarici. Olaparib è stato il primo PARP inibitore che ha ottenuto nel 2015 l'indicazione all'impiego nel trattamento nelle pazienti BRCA mutate (mutazione germline o somatica), recidivate, con tumori sierosi di alto grado in risposta dopo terapia *platinum-based*, alla luce del significativo vantaggio ottenuto in PFS nello studio 19 di fase II^{23,24}. Il vantaggio associato al mantenimento con olaparib in sopravvivenza libera da progressione (PFS) di 24,7 mesi rispetto al placebo (30,2 mesi vs 5,5 mesi rispettivamente) è stato confermato di recente dai risultati dello studio di fase III, SOLO2 che ha, inoltre, dimostrato la sicurezza della nuova formulazione in compresse di olaparib (300 mg due volte al giorno), purtroppo non ancora disponibile in Italia.

Nel settembre 2018 il niraparib, un altro inibitore di PARP, ha ottenuto la rimborsabilità in Italia sulla base dei dati di efficacia ottenuti nel trial internazionale di fase III ENGOTOVI6/NOVA. Lo studio ha dimostrato l'attività di niraparib confrontandola al placebo come mantenimento, su un campione di oltre 550 pazienti affette da recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico dopo risposta al platino sia in donne *carriers* di una mutazione a carico dei geni BRCA1 e 2 sia in pazienti *wild type*.²⁵

Più di recente dati analoghi sono stati ottenuti con un altro PARP inibitore, il rucaparib, attualmente disponibile in Italia nell'ambito di un programma di uso compassionevole; anche in questo caso, lo studio ARIEL 3, con disegno sperimentale simile ha dimostrato l'efficacia del mantenimento con Rucaparib sia in pazienti mutate che non mutate²⁶.

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

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

Lo studio AURELIA ha dimostrato che l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia migliora la PFS rispetto alla sola monochimioterapia nelle pazienti non candidate

a trattamento a base di platino e con intervallo dall'ultimo platino <6 mesi.²⁷ Questa indicazione, approvata in Europa, non è ancora oggetto di rimborsabilità in Italia.

Le nuove conoscenze relative alle caratteristiche biologiche e alle informazioni sempre crescenti su fattori prognostici e predittivi nel carcinoma ovarico hanno stimolato lo sviluppo di numerosi trials clinici sia in prima, sia in seconda linea con combinazioni di farmaci a bersaglio molecolare, in particolare, nell'ambito dell'inibizione dei *pathways* correlati al VEGF, agli inibitori dell'enzima PARP e alla immunoterapia.

Tali studi saranno disponibili nei prossimi anni e contribuiranno a chiarire anche il ruolo dell'immunoterapia nel trattamento di questa neoplasia.

BIBLIOGRAFIA

- International Agency for Research on Cancer. IARC Monograph on evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 72: Hormonal contraception and post menopausal hormonal therapy. IARC Press, Lyon, 1999.
- Royar J, Becher H, Chang-Claude J. Low-dose oral contraceptives: protective effect on ovarian cancer risk. *Int J Cancer* 2001; 95:370-4.
- Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, Hermon C, et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008; 371:303-14.
- Willemsen W, Kruitwagen R, Bastiaans B, et al. Ovarian stimulation and granulosa-cell tumour. *Lancet* 1993; 341:986-8.
- Rosling MA, Daing JR, Weiss NS, et al. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med* 1994; 331:771-6.
- Zhang S, Royer R, Li S, et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011; 121:353-7.
- Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(11):812-22.
- Jazaeri AA. Molecular profiles of hereditary epithelial ovarian cancers and their implications for the biology of this disease. *Mol Oncol* 2009; 3(2):151-156.
- Kindelberger DW et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship. *Am. J. Surg Pathol*, 2007; 31 (2): 161-9.
- Kurman, R.J. and M. Shih le, The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol*, 2010. 34(3): p. 433-43.
- AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6 Suppl. 1):1-144.
- Wei SU, Li H, Zhang B. The diagnostic value of serum HE4 and CA-125 and ROMA index in ovarian cancer. *Biomed Rep*. 2016 Jul;5(1):41-44. Epub 2016 May 19.
- Kitajima, K., et al., Diagnostic accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in staging ovarian cancer: comparison with enhanced CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008. 35(10): p. 1912-20.
- Allen, D.G., A.P. Heintz, and F.W. Touw. A meta-analysis of residual disease and survival in stage III and IV carcinoma of the ovary. *Eur J Gynaecol Oncol*, 1995. 16(5): p. 349-56.
- Harter P, Sehoul J, Lorusso D, et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med*. 2019 Feb 28;380(9):822-832
- Kehoe, S., et al., Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*, 2015. 386(9990): p. 249-57.
- Fagotti, A., et al., Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of perioperative outcome. *Eur J Cancer*, 2016. 59: p. 22-33.
- Bookman MA, Greer BE, Ozols RF. Optimal therapy of advanced ovarian cancer: carboplatin and paclitaxel vs. cisplatin and paclitaxel (GOG 158) and an update on GOG 182-ICON5. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13:735-40.
- Burger RA, Brady MF, Rhee J. Independent radiologic review of GOG 218, a phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal (PPC) or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2011; (Suppl; Abstr 5023) ASCO 2011.
- Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365:2484-96.
- Moore K1, Colombo N1, Scambia G1, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Dec 27;379(26):2495-2505.
- Du Bois A, Vergote A, Ferron G, et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO

- DESKTOP III/ENGOT ov20. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15 suppl.5501 Journal of Clinical Oncology 35, no. 15 suppl (May 20 2017) 5501-5501.
23. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012; 366 (15):1382-92.
 24. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Sep;18(9):1274-1284.
 25. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016; 375 (22):2154-64.
 26. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10106):1949-1961
 27. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014; 32 (13):1302-8.

Pancreas esocrino

Carmine Pinto e AIRTUM Working Group

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

PANCREAS ESOCRINO	
Incidenza	Nel 2019 in Italia sono attesi 13.500 nuovi casi (6.800 negli uomini e 6.700 nelle donne), circa il 3% di tutti i tumori incidenti tra maschi e femmine.
Mortalità	In Italia, secondo i dati ISTAT, nel 2016 si sono verificati 12.049 decessi per tumore del pancreas (5.834 tra gli uomini e 6.215 tra le donne).
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumore del pancreas in Italia è pari all'8%; non si osservano differenze significative tra le diverse aree geografiche nazionali.
Sopravvivenza a 10 anni	La sopravvivenza a 10 anni è pari al 3%.
Fattori di rischio	Il fumo di sigaretta è il fattore di rischio più associato alla probabilità di sviluppare un carcinoma pancreatico. Altri fattori di rischio sono: l'obesità, la ridotta attività fisica, l'alto consumo di grassi saturi e la scarsa assunzione di verdure e frutta fresca e il consumo di alcol. Tra le patologie d'organo sono considerate condizione di rischio: la pancreatite cronica, il diabete mellito e la pregressa gastrectomia. Una storia familiare viene rilevata fino al 10% dei pazienti e di alcuni casi rientra nel contesto di sindromi quali la sindrome di Peutz-Jeghers, la sindrome familiare connevia tipici multipli e melanoma, la mutazione germline del gene BRCA-2, la pancreatite ereditaria e la sindrome di Lynch. La presenza di varianti dei locigenomici dei gruppi sanguigni ABO (in particolare nei gruppi non 0) è stata correlata ad una maggiore tendenza a sviluppare tumori pancreatici.
Diagnosi	La valutazione diagnostica e di stadiazione può richiedere l'esecuzione di ecoendoscopia, TC oRM, completati da prelievo biotomicomirato; indicativa la valutazione dei livelli del CA19.9 nel sangue.
Trattamento	Nei tumori operabili è indicata la chirurgia all'occorrenza seguita da chemioterapia adiuvante; nella malattia localmente avanzata la chemioterapia può essere seguita da chirurgia per i casi che raggiungono l'operabilità o anche da chemio-radioterapia; nella malattia metastatica è indicata la chemioterapia con intento palliativo.

Fattori di rischio

Il fumo di sigaretta, anche passivo, è il fattore di rischio in assoluto più associato alla probabilità di sviluppare un carcinoma pancreatico: i fumatori presentano infatti un rischio di incidenza da doppio a triplo rispetto ai non fumatori ed è stata identificata una

relazione dose-risposta e ben documentata la diminuzione del rischio in rapporto alla cessazione del fumo.^{1,2} La proporzione di carcinoma pancreatico attribuibile al fumo è dell'ordine del 20-30% nei maschi e del 10% nelle femmine.³ Altri fattori di rischio sono chiamati in causa per la frazione dei tumori non spiegabili dalla diffusione del fumo e di altre modalità di assunzione del tabacco: fra questi i fattori dietetici. L'obesità, la ridotta attività fisica, l'alto consumo di grassi saturi e la scarsa assunzione di verdure e frutta fresca sono correlati a un più alto rischio di contrarre la malattia.^{4,5} È presente, anche se meno marcata, l'associazione con il consumo di alcol, mentre il rischio da consumo di caffè, proposto da alcuni studi del passato, non è stato in seguito confermato.

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

Incidenza

Nel 2019 in Italia sono attesi 13.500 nuovi casi (6.800 negli uomini e 6.700 nelle donne), circa il 3% di tutti i tumori incidenti tra maschi e femmine.^{Tabella 5}

La possibilità di sviluppare un tumore del pancreas nell'arco della vita è pari a 1/54 negli uomini e 1/71 nelle donne.^{Tabella 4}

In Italia la distribuzione del tumore del pancreas è -20% negli uomini al Centro e -29% al Sud; nelle donne è -12% al Centro e -24% al Sud.^{Tabella 16}

Mortalità

Nel 2016 i decessi per il tumore del pancreas in Italia sono stati 12.049 (5.834 negli uomini e 6.215 nelle donne) (ISTAT 2016).^{Tabella 8}

La possibilità di morire a causa di un tumore del pancreas in Italia è pari a 1/54 negli uomini e 1/72 nelle donne.^{Tabella 11}

La mortalità per tumore del pancreas in Italia negli uomini è -22% al Centro e -27% al Sud; nelle donne è -11% al Centro e -27% al Sud.^{Tabella 18}

Sopravvivenza

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

Prevalenza

In Italia sono circa 22.800 le persone con pregressa diagnosi di tumore del pancreas.^{Tabella 23}

Il numero relativamente ristretto di persone affette da questa patologia (circa

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

Diagnosi precoce

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

Terapia

Meno del 20% dei pazienti è candidabile per una chirurgia con intento "curativo", con una sopravvivenza a 5 anni intorno al 20%.¹² Nei pazienti sottoposti a chirurgia "curativa" la chemioterapia adiuvante con 5-fluorouracile/acido folinico (ESPAC-1 Study)¹³ o gemcitabina (CONKO-1 Study)¹⁴ migliora la sopravvivenza globale rispetto alla sola chirurgia. Nel trattamento adiuvante la gemcitabina presenta gli stessi risultati in sopravvivenza globale del 5-fluorouracile/acido folinico (ESPAC-3 Study).¹⁵ Una prima pubblicazione dei dati dello studio che confrontava gemcitabina/capecitabina verso la sola gemcitabina (ESPAC-4 Study), con un follow-up ancora limitato, ha evidenziato un vantaggio in sopravvivenza del regime a due farmaci.¹⁶ Un recente studio di fase III (PRODIGE 24/CCTG PA.6) ha evidenziato un vantaggio in terapia adiuvante sia in sopravvivenza libera da malattia che in sopravvivenza globale del regime a 3 farmaci contenente 5-fluorouracile/acido folinico, oxaliplatino e irinotecan (FOLFIRINOX) quando confrontato con la sola gemcitabina anche se con maggiore tossicità.¹⁷ Una recente press-release ha comunicato l'obiettivo non raggiunto dello studio APACT che si proponeva di dimostrare un vantaggio in sopravvivenza libera da malattia del regime nab-paclitaxel più gemcitabina verso la sola gemcitabina nella terapia adiuvante del carcinoma del pancreas. L'efficacia della radiochemioterapia postoperatoria appare limitata ai pazienti con chirurgia non radicale (R1).¹³ Nella malattia metastatica il farmaco che per lungo tempo ha rappresentato il trattamento di riferimento è stata la gemcitabina, con una sopravvivenza mediana di circa 6 mesi, e con questo farmaco (che rappresenta ancora il trattamento per i pazienti non suscettibili di una terapia di combinazione a più farmaci) si sono confrontati negli studi clinici diversi regimi di chemioterapia. I regimi di combinazione cisplatino/gemcitabina o gemcitabina/oxaliplatino non hanno dimostrato in studi randomizzati un vantaggio in sopravvivenza globale rispetto alla sola gemcitabina. In uno studio di fase III della FFCD,¹⁸ il regime di combinazione a tre farmaci con 5-fluorouracile/acido folinico, oxaliplatino e irinotecan (FOLFIRINOX) ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo sia in risposte obiettive sia in sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale rispetto alla gemcitabina; questo regime può diventare un'opzione anche per il trattamento neoadiuvante in pazienti con buon performance status. Nello studio di fase III IMPACT, l'associazione di nab-paclitaxel e gemcitabina confrontata con la sola gemci-

tabina ha dimostrato un vantaggio significativo in sopravvivenza globale di 2,1 mesi.¹⁹ Nello studio di fase III MAESTRO l'evofosfamide in combinazione con la gemcitabina non ha mostrato vantaggi in sopravvivenza rispetto alla sola gemcitabina.²⁰ È stato recentemente comunicato il raggiungimento dell'obiettivo di miglioramento della sopravvivenza libera da progressione nello Studio di fase III POLO, che valutava, nei pazienti con carcinoma del pancreas metastatico con mutazione di BRCA in risposta dopo una chemioterapia di prima linea a base platino, un terapia di mantenimento con olaparib verso placebo. L'irinotecan nanoliposomiale in combinazione con acido folinico/5-fluorouracile confrontato con il solo acido folinico/5-fluorouracile ha dimostrato un vantaggio in sopravvivenza in pazienti sottoposti a una precedente linea di chemioterapia contenente gemcitabina (NAPOLI-1 Study).²¹

L'introduzione di farmaci biologici nella malattia avanzata non ha determinato sostanziali vantaggi negli studi clinici di fase III. L'erlotinib in combinazione con la gemcitabina ha prodotto un vantaggio statisticamente significativo in sopravvivenza globale, ma clinicamente irrilevante rispetto alla sola gemcitabina.²² Nei successivi studi di fase III, che hanno valutato la combinazione di gemcitabina con farmaci biologici (cetuximab, bevacizumab, aflibercept, axitinib, sorafenib, masitinib) rispetto alla sola gemcitabina, non è stato evidenziato alcun vantaggio in sopravvivenza con l'introduzione del farmaco biologico.²³⁻²⁵

BIBLIOGRAFIA

- Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, et al. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393:535-45.
- Vrieling A, Bueno-de Mesquita HB, Boshuizen HC, et al. Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2010; 126:2394-403.
- International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs in the evaluation of the carcinogenic risks to humans Vol. 83: Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC, Lyon, France, 2004.
- World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research (Eds). Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. Second Expert Report. AICR, Washington DC, 2007.
- Arslan AA, Helzlsouer KJ, Kooperberg C, et al. Anthropometric measures, body mass index and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Arch Intern Med* 2010; 170:791-802.
- Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (Eds). WHO classification of tumours of the digestive system (4th edition). WHO-IARC, Lyon, 2010.
- Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000; 119:1447-53.
- Lynch HT, Fusaro RM. Pancreatic cancer and the familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM) syndrome. *Pancreas* 1991; 6:127-31.
- Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risk for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol* 2004; 22:735-42.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P, Dimagno EP, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:442-6.
- AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 [6 Suppl. 1]:1-144.
- AIOM, Linea Guida, Carcinoma del pancreas esocrino, 2015, www.aiom.it
- Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:1200-10.
- Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: A randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297:267-77.
- Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304:1073-81.
- Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Com-

- parison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389:1011-1024
17. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2395-2406.
 18. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364:1817-25.
 19. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, et al. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107 (2). pii: dju413. doi: 10.1093/jnci/dju413. Print 2015 Feb.
 20. Van Cutsem E, Lenz HJ, Furuse J, et al. MAESTRO: A randomized, double-blind phase III study of evofosfamide (Evo) in combination with gemcitabine (Gem) in previously untreated patients (pts) with metastatic or locally advanced unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). *J Clin Oncol* 2016; 34, Suppl 15, Abstract 4007
 21. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387:545-57.
 22. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25:1960-6.
 23. Philip PA, Benedetti J, Cortes CL, et al. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-Directed Intergroup Trial S0205. *J Clin Oncol* 2010; 28:3605-10.
 24. Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J Clin Oncol* 2010; 28:3617-22.
 25. Kindler HL, Ioka T, Richel DJ, et al. Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomized phase III study. *Lancet Oncol* 2011; 12:356-62.

Polmone

Giuseppe Altavilla¹, Massimo Di Maio² e AIRTUM Working Group

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

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

POLMONE	
Incidenza	Nel 2019 sono attese in Italia 42.500 nuove diagnosi di tumore del polmone (29.500 negli uomini e 13.000 nelle donne): è la seconda neoplasia più frequente negli uomini (15%) e la terza nelle donne (12%).
Mortalità	Nel 2016 sono state registrate in Italia 33.838 morti per tumore del polmone.
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumore del polmone in Italia è pari al 16%, condizionata negativamente dalla grande proporzione di pazienti diagnosticati in stadio avanzato.
Sopravvivenza a 10 anni	La sopravvivenza a 10 anni dei pazienti con tumore del polmone in Italia è pari al 12% (11% tra gli uomini e 15% tra le donne).
Fattori di rischio	Il fumo di sigaretta è il più rilevante fattore di rischio per il carcinoma del polmone: ad esso, infatti, è attribuibile l'85-90% di tutti i tumori polmonari. Il rischio aumenta con il numero delle sigarette fumate e con la durata dell'abitudine al fumo. La sospensione del fumo di sigaretta determina una forte riduzione del rischio.
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti. Per ulteriori approfondimenti consultare <i>Linee Guida AIOM</i> nel sito www.aiom.it
Trattamento	

Fattori di rischio

Il fumo di sigaretta è senza dubbio il più rilevante fattore di rischio per l'insorgenza di un carcinoma del polmone: ad esso, infatti, è attribuibile l'85-90% di tutti i tumori polmonari. Come dimostrato da importanti studi epidemiologici, il rischio aumenta con il numero delle sigarette fumate e con la durata dell'abitudine al fumo. Il rischio relativo dei fumatori rispetto ai non fumatori è aumentato di circa 14 volte e aumenta ulteriormente fino a 20 volte nei forti fumatori (oltre le 20 sigarette al giorno). Importanti studi hanno anche dimostrato che la sospensione del fumo di sigarette produce nel tempo una forte riduzione del rischio.¹ Naturalmente, quanto più precoce è l'interruzione del fumo, tanto più il rischio si abbassa avvicinandosi a quello dei non fumatori, ma occorre sottolineare che non è mai troppo tardi, in quanto anche la sospensione dopo molti anni di fumo comporta un beneficio in termini di riduzione del rischio.

I non fumatori esposti al fumo passivo (vale a dire l'inalazione involontaria di sostanze provenienti dal fumo di altre persone) presentano un aumento del rischio relativo di ammalare di tumori del polmone nel corso della loro vita. Le sigarette elettroniche, che consistono in un dispositivo a batteria che vaporizza una soluzione spesso contenente nicotina, hanno acquisito rapidamente popolarità negli ultimi anni. Al momento non ci sono dati definitivi sulla sicurezza delle sigarette elettroniche (per quanto il loro effetto sia ragionevolmente meno dannoso rispetto alle sigarette tradizionali). La loro efficacia come metodo per smettere di fumare, per quanto in uno studio randomizzato sia stata provata superiore rispetto ad altri prodotti sostitutivi della nicotina, rimane largamente subottimale². Va sottolineato, peraltro, che le sigarette elettroniche potrebbero anche rappresentare un possibile strumento di induzione e avvicinamento al fumo di sigaretta per chi non fuma, specialmente tra i giovanissimi.

Esposizioni ambientali o professionali a radon, asbesto e metalli pesanti quali cromo, cadmio e arsenico producono un incremento del rischio. L'esposizione al particolato atmosferico e all'inquinamento atmosferico è stata classificata dalla IARC (International Agency for the Research on Cancer) come cancerogena per l'uomo. Lo studio ESCAPE ha identificato un aumento significativo del rischio di insorgenza di tumore al polmone del 22% per aumenti di ogni 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ di PM10 e del 18% per aumenti di ogni 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ di PM2.5. Incrementi maggiori del rischio sono stati documentati per il tipo istologico adenocarcinoma (+51% e + 55% per PM10 e per PM2.5), un istotipo di tumore del polmone più diffuso nei non fumatori.^{3,4}

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

Incidenza

Nel 2019 sono attese in Italia 42.500 nuove diagnosi di tumore del polmone (29.500 negli uomini e 13.000 nelle donne). È la seconda neoplasia più frequente negli uomini (15%) e la terza nelle donne (12%).^{Tabella 5}

La possibilità di sviluppare^{Tabella 6} un tumore del polmone nell'arco della vita è pari a 1/11 negli uomini e 1/39 nelle donne.^{Tabella 4}

In Italia la distribuzione del tumore del polmone è negli uomini -7% al Centro e -3% al Sud; nelle donne è -13% al Centro e -37% al Sud.^{Tabella 16}

Mortalità

Nel 2016 i decessi per il tumore del polmone in Italia sono stati 33.838 (24.059 negli uomini e 9.779 nelle donne) (ISTAT 2016).^{Tabella 8}

Il tumore del polmone rappresenta la prima causa di morte (12%) di tutte le neoplasie nella popolazione maschile e femminile.^{Tabella 9}

La possibilità di morire a causa di un tumore del polmone in Italia è pari a 1/11 negli uomini e 1/45 nelle donne.^{Tabella 11}

La mortalità per tumore del polmone in Italia negli uomini è -7% al Centro e 1% al Sud e nelle donne è -15% al Centro e -31% al Sud.^{Tabella 18}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumore del polmone in Italia è pari a 16%.^{Figura 6} Pur rimanendo nell'ambito di valori deludenti, presenta valori leggermente migliori tra i pazienti più giovani, passando da 29,3% tra 15 e 44 anni a 8,1% tra i più anziani (75+).^{Tabella 20}

Non si registrano differenze significative nella sopravvivenza a 5 anni nelle varie aree del nostro Paese, con percentuali del 16%, 15%, 15% e 13% fra i maschi e del 20%, 19%, 19% e 18% fra le donne, rispettivamente nelle regioni del Nord-Ovest, Nord-Est, Centro e Sud (dati standardizzati per età).^{Tabella 28}

Prevalenza

In Italia sono 106.915 le persone con pregressa diagnosi di tumore del polmone, 69.508 maschi e 37.407 femmine.^{Tabella 23}

In considerazione della frequente diagnosi in stadio avanzato e della limitata efficacia dei trattamenti, il tumore del polmone rimane ancora oggi una neoplasia a prognosi particolarmente sfavorevole e per tanto poco contribuisce, in percentuale, alla composizione dei casi prevalenti. Complessivamente il 38% dei casi prevalenti ha avuto una diagnosi di tumore da meno di 2 anni, il 20% tra 2 e 5 anni, il 17% tra 5 e 10 anni ed il 24% da oltre 10 anni.^{Figura 12}

Diagnosi precoce

Alcuni esami diagnostici di semplice esecuzione, quali la radiografia del torace e l'esame citologico dell'espettorato, quando utilizzati con finalità di screening (vale a dire in soggetti apparentemente sani, senza alcun sintomo o segno di malattia), hanno dimostrato una scarsa sensibilità e non sono stati capaci di produrre una significativa riduzione della mortalità.^{6,7} Numerosi studi condotti in pazienti ad alto rischio, età superiore a 50 anni e forti fumatori, hanno prodotto promettenti risultati nell'individuazione di piccole neoplasie polmonari in pazienti asintomatici con l'utilizzo della TC spirale, determinando un maggior numero di pazienti operati in stadio precoce.⁸ Uno studio intrapreso nel 2002 dal National Cancer Institute statunitense (National Lung Screening Trial) ha randomizzato 53.000 forti fumatori ad essere sottoposti per tre anni consecutivi a una TC spirale o a una radiografia standard del torace. Lo studio

è stato interrotto nel 2010, prima del previsto, quando i risultati hanno, per la prima volta, evidenziato una riduzione del 20% del rischio di morte nei partecipanti sottoposti alla TC spirale.⁹ Le conclusioni dello studio sono estremamente incoraggianti, ma non ancora sufficienti per raccomandare, nella realtà italiana, la TC spirale come procedura di screening di routine nei forti fumatori. Nei pazienti a rischio elevato (età superiore a 50 anni, oltre 20 sigarette al giorno e lunga esposizione al fumo) dovrebbe essere presa in considerazione la partecipazione a studi clinici o programmi di screening condotti presso istituzioni con elevato volume e adeguata esperienza. Dagli studi ancora in corso, in particolare in Europa, si attendono risposte su varie questioni aperte, come la valutazione dei costi e benefici dell'esame, il tasso di falsi positivi e il peso della "sovradiagnosi" e degli effetti collaterali dello screening. Per restringere la popolazione da sottoporre a TC periodica e migliorare la predittività del test, sono stati recentemente indicati nuovi criteri di selezione dei pazienti da sottoporre a screening¹⁰ e in futuro si potrà probabilmente ricorrere anche a nuovi strumenti diagnostici, come l'analisi dei gas respiratori e dei marcatori presenti nel sangue e in altri campioni biologici.

Terapia

Le scelte terapeutiche per i pazienti con neoplasia polmonare sono determinate dalle caratteristiche cliniche del paziente, dal tipo istologico (a piccole cellule o non a piccole cellule), dalle caratteristiche molecolari e dallo stadio (estensione di malattia), e sono rappresentate dalla chirurgia, dalla radioterapia e dalla terapia medica. Quest'ultima si avvale oggi non solo di farmaci chemioterapici, ma anche di farmaci immunoterapici di nuova generazione e, in casi opportunamente selezionati sulla base delle caratteristiche molecolari, di farmaci a bersaglio molecolare.

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

La chirurgia è il trattamento di scelta per i tumori in stadio iniziale; l'utilizzo di chemioterapia adiuvante (vale a dire somministrata dopo l'intervento chirurgico) si è dimostrato efficace nel determinare un incremento (modesto ma significativo) della sopravvivenza dei pazienti operati. La radioterapia è impiegata con intento curativo nei pazienti con tumori localizzati non candidabili alla chirurgia, ma anche in quelli con malattia localmente avanzata (quindi non operabile), in associazione alla chemioterapia.¹¹ Recentemente, risultati molto interessanti sono stati ottenuti nei casi sottoposti a chemioterapia e radioterapia per malattia localmente avanzata, mediante l'impiego di un farmaco immunoterapico, il durvalumab, che impiegato come terapia di "mantenimento" dopo il controllo di malattia ottenuto con la chemio-radioterapia, ha consentito di migliorare significativamente l'andamento della malattia, con un prolungamento significativo della sopravvivenza libera da progressione di malattia, nonché dell'aspettativa di vita.¹²

Per i pazienti con malattia in stadio avanzato, a causa della presenza di metastasi, il trattamento standard è rappresentato da una terapia farmacologica: fino a qualche anno fa, l'unico trattamento efficace era la chemioterapia, mentre oggi, in base alle caratteristiche di malattia, alcuni casi possono essere trattati in prima linea (vale a dire senza aver ricevuto altri trattamenti precedenti) con immunoterapia o con far-

maci a bersaglio molecolare. Nel 2008, una metanalisi ha confermato quanto già era emerso negli ultimi anni dello scorso secolo, cioè che la chemioterapia produce un incremento statisticamente significativo della sopravvivenza rispetto alla sola terapia di supporto nei pazienti affetti da tumore del polmone in fase metastatica.¹³ Nel dettaglio, nei pazienti che sulla base delle caratteristiche di malattia non sono candidati a ricevere immunoterapia oppure un farmaco a bersaglio molecolare, la chemioterapia (in particolare con l'associazione di cisplatino o carboplatino con un secondo farmaco di cosiddetta "nuova generazione": gemcitabina, pemetrexed, docetaxel, paclitaxel, vinorelbina) è l'attuale standard di trattamento nei pazienti con Performance Status 0-1 secondo la scala ECOG (vale a dire senza sintomi o con sintomi che comunque non costringano il paziente a letto). Nei casi in condizioni cliniche più compromesse, la scelta del miglior trattamento deve essere valutata caso per caso, al fine di evitare che gli effetti tossici della terapia siano maggiori del potenziale beneficio ad essa associato. La chemioterapia determina, indipendentemente da quale secondo farmaco si associi al platino, risposte obiettive intorno al 30-35%, sopravvivenza mediana libera da progressione intorno ai cinque mesi e sopravvivenza mediana fra gli otto e i dodici mesi.¹⁴ Uno studio randomizzato che confrontava 2 diverse combinazioni (cisplatino + gemcitabina e cisplatino + pemetrexed) ha confermato l'efficacia sovrapponibile dei due regimi, in termini di efficacia, nell'intera popolazione di pazienti in studio. Tuttavia, la combinazione di cisplatino e pemetrexed dimostrava una maggior efficacia nei pazienti con tumore a istologia non squamosa, mentre la combinazione di cisplatino e gemcitabina dimostrava una maggior efficacia nei pazienti con tumore ad istologia squamosa.¹⁵

Il bevacizumab, anticorpo monoclonale diretto contro il VEGF (fattore di crescita che stimola l'angiogenesi, vale a dire la formazione di nuovi vasi sanguigni), è stato registrato per l'utilizzo nei tumori non squamosi in combinazione con la chemioterapia con carboplatino e paclitaxel, a seguito di uno studio che ha dimostrato come l'aggiunta del bevacizumab sia associata a un incremento di circa due mesi della sopravvivenza mediana rispetto alla sola chemioterapia.¹⁶

In seguito ai risultati positivi di uno studio randomizzato,¹⁷ è possibile prendere in considerazione, per i pazienti con tumore ad istologia non squamosa che abbiano completato quattro cicli di chemioterapia con cisplatino e pemetrexed e nei quali la malattia sia controllata dal trattamento, la cosiddetta terapia di mantenimento (vale a dire prosecuzione del trattamento con il solo pemetrexed).

Di attuale grande interesse è l'impiego di alcuni farmaci a bersaglio molecolare. È stato dimostrato che la presenza di mutazioni, in particolare a livello dell'esone 19 o 21, del gene codificante per l'EGFR (il recettore per il fattore di crescita dell'epidermide) predice elevate percentuali di risposta (intorno al 70% dei casi) e sopravvivenze mediane superiori a 20 mesi con l'utilizzo di inibitori orali di tirosinchinasi.^{18,19} Tali mutazioni, particolarmente frequenti in pazienti asiatici, donne, non fumatori e con adenocarcinoma, sono state riscontrate in circa il 10-15% dei pazienti italiani. Studi randomizzati hanno confrontato uno dei suddetti inibitori orali di tirosinchinasi (gefitinib, erlotinib o afatinib) alla chemioterapia standard a base di platino, come trattamento di prima linea nei pazienti con mutazione del gene per EGFR. È stato dimostrato un aumento statisticamente e clinicamente significativo della percentuale di

risposta obiettiva e della sopravvivenza libera da progressione nei pazienti trattati con gli inibitori di tirosinchinasi, affermando il ruolo di questi farmaci come trattamento di prima linea nei pazienti con le mutazioni attivanti.²⁰⁻²² Recentemente, alcuni inibitori di EGFR cosiddetti “di nuova generazione” hanno prodotto risultati migliori quando confrontati ai suddetti inibitori in pazienti che non avessero precedentemente ricevuto altri trattamenti: è il caso degli inibitori dacomitinib²³⁻²⁴ e osimertinib.²⁵

Va sottolineato inoltre che, per i casi caratterizzati da mutazione di EGFR, negli ultimi anni sono stati ottenuti importanti risultati con farmaci sperimentali capaci di ottenere risposte e controllo di malattia anche dopo il fallimento della precedente terapia con i farmaci che da anni sono impiegati come trattamento di prima linea (gefitinib, erlotinib e afatinib nel caso di EGFR). Ad esempio, l'osimertinib (che come detto sopra si è recentemente provato efficace anche quando usato come trattamento di prima linea) si è dimostrato efficace nei casi caratterizzati da mutazione di EGFR che falliscano la precedente terapia con uno degli inibitori, purché al momento della progressione di malattia sia riscontrata, a livello delle cellule tumorali, una ulteriore, particolare mutazione (“T790M”).²⁶

Analogamente ad EGFR, la presenza del gene di fusione ALK-EML4, presente in circa il 4% dei pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule (soprattutto adenocarcinomi) codifica per un recettore costitutivamente attivato. Il crizotinib, un inibitore di tirosinchinasi, è stato il primo farmaco a dimostrare elevata efficacia nei casi caratterizzati da tale alterazione molecolare, producendo risposte obiettive intorno al 60% e sopravvivenze libere da progressione (PFS) intorno ai 10 mesi nei pazienti con la fusione ALK-EML4.²⁷ Il crizotinib ha per primo dimostrato di essere migliore della chemioterapia di seconda linea (pemetrexed o docetaxel) in termini di risposte obiettive e sopravvivenza libera da progressione.²⁸ Successivamente, il medesimo farmaco ha anche dimostrato, nei pazienti selezionati per la presenza di traslocazione di ALK, di essere nettamente migliore della chemioterapia di prima linea (cisplatino o carboplatino + pemetrexed).²⁹ Recentemente, alcuni farmaci inibitori di ALK “di nuova generazione” hanno dimostrato superiore efficacia rispetto al crizotinib quando impiegati come trattamento di prima linea^{30,31}, e si propongono come alternativa all'impiego di crizotinib. Sulla base di tali importanti studi, i pazienti con traslocazione di ALK sono quindi oggi candidati a ricevere, come primo trattamento per la malattia metastatica, non la chemioterapia ma un inibitore orale di ALK.

Inoltre, è importante ricordare che, per i casi di tumore del polmone ALK positivi, sono stati recentemente sviluppati (e sono disponibili in alcuni casi per l'impiego nella pratica clinica, oppure mediante accesso a sperimentazioni cliniche) numerosi nuovi farmaci (tra i quali alectinib, ceritinib, lorlatinib, brigatinib). In molti casi, questi farmaci funzionano anche nei casi che siano stati già trattati con un altro inibitore. Di conseguenza, l'eventuale accesso a sperimentazioni cliniche e la futura disponibilità di ulteriori farmaci nella pratica clinica stanno aumentando in maniera rilevante le possibilità terapeutiche per tali pazienti. Oltre ad essere attivi contro ALK, alcuni di questi farmaci, come il crizotinib, hanno dimostrato elevata attività anche nei casi caratterizzati dal riarrangiamento del gene ROS-1, che risulta presente in una percentuale molto limitata (1% circa) dei casi di adenocarcinoma.³²

Recentemente sono stati ottenuti, anche nel tumore del polmone, risultati molto

rilevanti con l'impiego di farmaci immunoterapici di nuova generazione, che agiscono stimolando l'attivazione del sistema immunitario del paziente contro le cellule tumorali. Uno di questi farmaci (il pembrolizumab, anticorpo monoclonale anti-PD1) ha dimostrato maggiore efficacia rispetto alla chemioterapia a base di platino, quando impiegato nei casi caratterizzati da elevata espressione, a livello delle cellule tumorali, di uno specifico marcatore (PD-L1).³³ Sulla base di tale importante risultato, la determinazione dell'espressione di PD-L1 sul tessuto tumorale è diventata un esame essenziale per la scelta del miglior trattamento farmacologico di prima linea, nei casi che non hanno alterazioni molecolari (EGFR o ALK) candidate a ricevere un farmaco a bersaglio molecolare. I casi con espressione elevata di PD-L1, se non ci sono situazioni cliniche che controindichino l'impiego dell'immunoterapia, sono candidati a ricevere tale trattamento, mentre per i casi con espressione bassa o assente di PD-L1 la chemioterapia rimane il trattamento standard. I farmaci immunoterapici hanno comunque un possibile ruolo anche dopo il fallimento del trattamento di prima linea, anche nei casi senza elevata espressione di PD-L1. In particolare, il nivolumab (anticorpo monoclonale anti-PD1) è stato il primo farmaco di tale classe a dimostrare un prolungamento della sopravvivenza quando impiegato come trattamento di seconda linea, sia nei pazienti con tumore del polmone ad istologia squamosa³⁴ sia nei pazienti con tumore ad istologia non squamosa.³⁵ Successivamente, anche altri farmaci immunoterapici (pembrolizumab,³⁶ atezolizumab³⁷) hanno dimostrato efficacia quando impiegati come trattamento di seconda linea.

Sono numerose, peraltro, le sperimentazioni cliniche recentemente pubblicate oppure attualmente in corso con i farmaci di questa classe, e i risultati di tali studi contribuiranno a definire l'esatta collocazione di tali farmaci nella strategia terapeutica del tumore del polmone. In particolare, nel corso degli ultimi anni, sono stati condotti e pubblicati numerosi studi clinici che hanno valutato l'impiego dell'immunoterapia in combinazione con la chemioterapia (invece che in alternativa), dimostrando un significativo miglioramento della sopravvivenza rispetto alla chemioterapia da sola, questa volta non limitato ai soli casi con un livello elevato di espressione di PD-L1.³⁸ Altri risultati interessanti sono stati ottenuti con la combinazione di 2 farmaci immunoterapici.³⁹ Naturalmente, le combinazioni di più farmaci immunoterapici o di un farmaco immunoterapico con la chemioterapia sono caratterizzate da un maggior rischio di tossicità rispetto all'impiego di un singolo farmaco immunoterapico. Peraltro, è ipotizzabile che tali risultati, quando nel prossimo futuro si tradurranno nella possibilità di impiego di tali combinazioni nella pratica clinica, porteranno all'impiego dei farmaci immunoterapici in una elevata proporzione dei casi di tumore del polmone candidati a ricevere un trattamento farmacologico.

Tumori a piccole cellule (small cell lung cancer)

Circa il 90% dei pazienti con tumori a piccole cellule si presenta con malattia localmente avanzata o metastatica. Per questo motivo la chirurgia trova applicazione solo in casi accuratamente selezionati e la chemioterapia da sola o in associazione alla radioterapia rappresenta il trattamento di scelta. La combinazione delle due ultime metodiche trova indicazione nei pazienti con tumore limitato al torace, nei quali l'irradiazione craniale profilattica diminuisce la frequenza delle metastasi encefaliche.

Una sopravvivenza libera da malattia superiore a cinque anni è raggiungibile nel 10% di questi pazienti. In quelli con malattia metastatica la chemioterapia con cisplatino (o carboplatino) ed etoposide rappresenta ancora oggi lo standard, determinando un elevato tasso di remissioni di malattia e una sopravvivenza mediana che si attesta intorno ai 7-10 mesi.⁴⁰ Recentemente, i farmaci immunoterapici sono stati sperimentati, da soli o in combinazione con la chemioterapia, anche nel tumore polmonare a piccole cellule, producendo alcuni risultati interessanti.⁴¹

BIBLIOGRAFIA

- Humphrey EW, et al. *The American Cancer Society Textbook of Clinical Oncology*. 1995; 220-35.
- Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Myers Smith K, Bisal N, Li J, Parrott S, Sasieni P, Dawkins L, Ross L, Goniewicz M, Wu Q, McRobbie HJ. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. *N Engl J Med*. 2019 Feb 14;380(7):629-637. doi: 10.1056/NEJMoa1808779. Epub 2019 Jan 30. PubMed PMID: 30699054
- IARC Monographs: Vol. 109: Outdoor air pollution; <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol.109/mono109.pdf>
- Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol* 2013; 14:813-22.
- Yokota J, et al. Genetic basis for susceptibility to lung cancer: Recent progress and future directions. *Adv Cancer Res* 2010; 109:51-72.
- Fleehinger BJ, et al. Current status of screening for lung cancer. *Chest* 3.Surg Clin North Am 1994; 4:1.
- Oken MM, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA* 2011; 366:1865-87.
- Boiselle PM. Computed tomography screening for lung cancer. *JAMA* 2013, 309:1163-70.
- The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365:395-409.
- Tammamagi MC, et al. Selection criteria for lung-cancer screening. *N Engl J Med* 2013; 368:728-36.
- Schrump DS, et al. Non small cell lung cancer. In: De Vita, Hellman, and Rosenberg's. *Cancer: principles & practice of oncology*, 9e, 2011; 75:799-847.
- Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Kurata T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, Tokito T, Mekhail T, Planchard D, Kim YC, Karapetis CS, Hirt S, Ostoros G, Kubota K, Gray JE, Paz-Ares L, de Castro Carpeño J, Favre-Finn C, Reck M, Vansteenkiste J, Spigel DR, Wadsworth C, Melillo G, Taboada M, Dennis PA, Özgüroğlu M; PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018 Dec 13;379(24):2342-2350. doi: 10.1056/NEJMoa1809697. Epub 2018 Sep 25. PubMed PMID: 30280658.
- NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26:4617.
- Schiller JH, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:92-8.
- Scagliotti GV, et al. Treatment-by-histology interaction analyses in three phase III trials show superiority of pemetrexed in nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6:64-70.
- Paz Ares, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31:2895-902.
- Sandler A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2542-50.
- Morita S, et al. Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res* 2009; 15:4493-8.
- Rosell R, et al. Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer. *N Engl J Med* 2009; 361:958-67.
- Maemondo M, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362 (25):2380-8.
- Rosell R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:239-46.
- Sequist LV, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutation. *J Clin Oncol* 2013; 31:3327-34.

23. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, Tsuji F, Linke R, Rosell R, Corral J, Migliorino MR, Pluzanski A, Sbar EI, Wang T, White JL, Nadanaciva S, Sandin R, Mok TS. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Nov;18(11):1454-1466. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30608-3. Epub 2017 Sep 25. PubMed PMID: 28958502.
24. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, Lee M, Linke R, Rosell R, Corral J, Migliorino MR, Pluzanski A, Sbar EI, Wang T, White JL, Wu YL. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 1;36(22):2244-2250. doi:10.1200/JCO.2018.78.7994. Epub 2018 Jun 4. PubMed PMID: 29864379.
25. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cho BC, Cheng Y, Cho EK, Voon PJ, Planchard D, Su WC, Gray JE, Lee SM, Hodge R, Marotti M, Rukazenkov Y, Ramalingam SS; FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):113-125. doi: 10.1056/NEJMoa1713137. Epub 2017 Nov 18. PubMed PMID: 29151359.
26. Kwak EL, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363:1693-703.
27. Shaw AT, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368:2385-94.
28. Solomon BJ, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371:2167-77.
29. Mok TS, et al. AURA3 Investigators. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 376 (7):629-40.
30. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, Ou SI, Pérol M, Dziadziuszko R, Rosell R, Zeaiter A, Mitry E, Golding S, Balas B, Noe J, Morcos PN, Mok T; ALEX Trial Investigators. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Aug 31;377(9):829-838. doi: 10.1056/NEJMoa1704795. Epub 2017 Jun 6. PubMed PMID: 28586279.
31. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JC, Han JY, Lee JS, Hochmair MJ, Li JY, Chang GC, Lee KH, Gridelli C, Delmonte A, Garcia Campelo R, Kim DW, Bearz A, Griesinger F, Morabito A, Felip E, Califano R, Ghosh S, Spira A, Gettinger SN, Tiseo M, Gupta N, Haney J, Kerstein D, Popat S. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 22;379(21):2027-2039. doi: 10.1056/NEJMoa1810171. Epub 2018 Sep 25. PubMed PMID: 30280657.
32. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, Riey GJ, Varella-Garcia M, Shapiro GI, Costa DB, Doebele RC, Le LP, Zheng Z, Tan W, Stephenson P, Shreeve SM, Tye LM, Christensen JG, Wilner KD, Clark JW, Iafrate AJ. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014 Nov 20;371(21):1963-71. doi: 10.1056/NEJMoa1406766. Epub 2014 Sep 27. PubMed PMID: 25264305; PubMed Central PMCID: PMC4264527
33. Brahmer J, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373 (2):123-35.
34. Borghaei H, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373 (17):1627-39.
35. Herbst RS, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387 (10027):1540-50.
36. Rittmeyer A, et al. OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389 (10066):255-65.
37. Reck M, et al. KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016; 375 (19):1823-33.
38. PD-L1 Addeo A, Banna GL, Metro G, Di Maio M. Chemotherapy in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors for the First-Line Treatment of Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Literature-Based Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology* 2019; 9:264. DOI=10.3389/fonc.2019.00264
39. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Ohterson GA, Audigier-Valette C, Minenza E, Linardou H, Burgers S, Salman P, Borghaei H, Ramalingam SS, Brahmer J, Reck M, O'Byrne KJ, Geese WJ, Green G, Chang H, Szustakowski J, Bhagavatheeswaran P, Healey D, Fu Y, Nathan F, Paz-Ares L. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22):2093-2104. doi: 10.1056/NEJMoa1801946. Epub 2018 Apr 16. PubMed PMID: 29658845.
40. Krug LM, et al. Small cell and neuroendocrine tumors of the lung. In: DeVita, Hellman, and Rosenberg's. *Cancer: principles & practice of oncology*, 9e, 2011; 76:848-70.
41. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, Huemer F, Losonczy G, Johnson ML, Nishio M, Reck M, Mok T, Lam S, Shames DS, Liu J, Ding B, Lopez-Chavez A, Kabbinnavar F, Lin W, Sandler A, Liu SV; IMpower133 Study Group. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Dec 6;379(23):2220-2229. doi:10.1056/NEJMoa1809064. Epub 2018 Sep 25. PubMed PMID: 30280641.

Prostata

Giuseppe Tonini¹, Francesco Pantano², Michele Iuliani³, Giulia Ribelli⁴, Sonia Simonetti⁵, Daniele Santini⁶ e AIRTUM Working Group

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

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

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

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

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

⁶ UOC Oncologia Medica ed Oncologia Traslazionale, Università Campus Bio-Medico di Roma - d.santini@unicampus.it

PROSTATA	
Incidenza	Il tumore della prostata è la neoplasia più frequente tra i soggetti di sesso maschile (19%). Per il 2019 sono attesi 37.000 nuovi casi.
Mortalità	Nel 2016 si sono osservati 7.540 decessi per cancro prostatico (ISTAT).
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni degli uomini con tumore della prostata in Italia è pari a 92%. Per i pazienti in vita dopo 1 e 5 anni l'aspettativa di vita si mantiene stabile.
Sopravvivenza a 10 anni	La sopravvivenza a 10 anni degli uomini con tumore della prostata in Italia è pari a 90%.
Fattori di rischio	L'emergere di forme clinicamente silenti e biologicamente non aggressive ha infatti reso più difficile l'interpretazione degli studi eziologici e la valutazione della diversa distribuzione dei fattori di rischio in passato correlati all'insorgenza di questa malattia, tra i quali il consumo elevato di carne e latticini, dieta ricca di calcio (con conseguente elevata concentrazione di IGF-lematico) e alti livelli di androgeni nel sangue. La malattia appare per altro legata a fattori ereditari in una minoranza di casi (<15%).
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti. Per ulteriori approfondimenti consultare
Trattamento	<i>Linee Guida AIOM</i> nel sito www.aiom.it

Fattori di rischio

Il carcinoma prostatico è divenuto, nell'ultimo decennio, il tumore più frequente nella popolazione maschile dei Paesi occidentali. Alla base di questo fenomeno, più che la presenza di fattori di rischio, c'è la maggiore probabilità di diagnosticare tale malattia, che è presente in forma latente nel 15-30% dei soggetti oltre i 50 anni e in circa il 70% degli ottantenni.¹

Nell'ultimo decennio, la diffusione del dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA) ha profondamente modificato l'epidemiologia di questo tumore, anche in senso qualitativo. L'emergere di forme clinicamente silenti e biologicamente non aggressive ha infatti reso più difficile l'interpretazione degli studi eziologici e la valutazione della diversa distribuzione dei fattori di rischio in passato correlati all'insorgenza di questa malattia, tra i quali il consumo elevato di carne e latticini, dieta ricca di calcio (con conseguente elevata concentrazione di IGF-I ematico) e alti livelli di androgeni nel sangue. La malattia appare peraltro legata a fattori ereditari in una minoranza di casi (<15%)^{2,3}. Allo stato attuale, mentre è in discussione l'attuazione dello screening organizzato, esistono evidenze sufficienti che attribuiscono a questa pratica un'elevata quantità di sovradiagnosi.⁴

Incidenza

Sono 37.000 i nuovi casi di tumore della prostata attesi nel 2019.^{Tabella 5}

Il tumore della prostata è il primo tumore più diagnosticato nella popolazione maschile (19%).^{Tabella 6} La possibilità di sviluppare un tumore della prostata nell'arco della vita è pari a 1/9.^{Tabella 4}

In Italia la distribuzione del tumore è -5% al Centro e -27% al Sud.^{Tabella 16}

Mortalità

Nel 2016 i decessi per il tumore della prostata in Italia sono stati 7.540 (ISTAT 2016).^{Tabella 8} Il tumore della prostata è al terzo posto come causa di morte nella popolazione maschile (8%).^{Tabella 9}

La possibilità di morire a causa di un tumore della prostata in Italia è pari a 1/41 negli uomini.^{Tabella 11} La mortalità per tumore della prostata in Italia è -1% al Centro e 23% al Sud.^{Tabella 18}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni degli uomini con tumore della prostata in Italia è pari a 92%.^{Figura 6} Presenta valori elevati tra i pazienti più giovani, passando da un massimo di 96,4% tra 65 e 74 anni ad un minimo di 52,1% tra i più anziani (85+).

Per i pazienti in vita dopo 1 e 5 anni l'aspettativa di vita si mantiene stabile. Il principale fattore correlato a questa tendenza temporale è dato dall'anticipazione diagnostica e dalla progressiva diffusione dello screening "spontaneo", comportante evidentemente una quota di sovradiagnosi, per altro con distribuzione disomogenea sul territorio nazionale. A ciò è ascrivibile per la sopravvivenza il gradiente Nord-Sud presente nel Paese (intorno al 92% al Nord, al 91% al Centro e 88% al Sud, dati standardizzati per età).^{Tabella 28} La sopravvivenza a 10 anni degli uomini con tumore della prostata in Italia è pari a 90%.

Prevalenza

In Italia sono circa 471.000 le persone con pregressa diagnosi di tumore della prostata, pari al 30% dei casi prevalenti nei maschi.^{Tabella 23} Complessivamente la frazione di guarigione del tumore della prostata è pari al 75%.

Diagnosi precoce

La maggior parte dei carcinomi della prostata è diagnosticata prima dello sviluppo dei sintomi attraverso lo screening spontaneo con il dosaggio del PSA e l'esame digi-toretale, l'ecografia prostatica e la biopsia sotto guida ecografica. Nella fase iniziale il carcinoma della prostata è in genere asintomatico. Con il progredire della malattia loco-regionale i sintomi più frequenti sono: diminuzione della potenza del getto urinario, pollachiuria, ematuria, disuria e dolore perineale. Nelle fasi più avanzate della malattia, essendo lo scheletro la prima sede di metastatizzazione, è caratteristico lo sviluppo di dolore osseo, localizzato principalmente a livello del rachide. Lo screening con il PSA può identificare tumori della prostata iniziali, anche anni prima che siano apprezzabili all'esplorazione digitale o che si associno sintomi. Tuttavia, data la scarsa specificità del dosaggio del PSA, valori elevati di tale marcatore possono essere

ascrivibili a condizioni diverse rispetto alla neoplasia (ad esempio prostatiti, recente agobiopsia) così come può anche verificarsi, se pur in una percentuale minore dei casi, che pazienti affetti da carcinoma prostatico non presentino valori di PSA elevati. Inoltre, data la natura indolente e il lento accrescimento nel corso della vita del paziente di molti tumori prostatici, una terapia specifica non sempre sarebbe indicata: in conseguenza di ciò esiste il pericolo di sovratrattamento e di esposizione al rischio degli effetti collaterali delle terapie stesse.

Due importanti trial randomizzati per lo screening del carcinoma della prostata con PSA sono stati completati. Lo studio Nordamericano (PLCO) non ha evidenziato un beneficio sulla mortalità dello screening,⁶ mentre lo studio europeo (ERSPC)⁷ ha dimostrato una riduzione del 20% del rischio di morte per carcinoma della prostata tra gli uomini invitati a sottoporsi allo screening rispetto a quelli non invitati, anche se a prezzo di un'eccessiva sovradiagnosi.

Terapia

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

Nei pazienti con tumore della prostata localizzato esistono diverse opzioni terapeutiche: sorveglianza attiva, chirurgia o radioterapia.⁸

La sorveglianza attiva comporta il semplice monitoraggio del decorso della malattia, con la possibilità di intervenire in caso di progressione tumorale. Si tratta di un approccio spesso proposto a pazienti che hanno una malattia a basso rischio e/o una limitata aspettativa di vita. Il programma di monitoraggio prevede la valutazione del PSA ogni 3-6 mesi, l'esplorazione digitale ogni 6-12 mesi e comporta anche l'eventuale ricorso a biopsie addizionali.

L'intervento di prostatectomia radicale prevede l'asportazione della prostata, dei tessuti vicini e dei linfonodi regionali, al fine di determinare l'eventuale interessamento metastatico. Sono possibili diversi approcci, che comprendono la chirurgia convenzionale e la chirurgia mini-invasiva laparoscopica. La chirurgia *nerve sparing* viene effettuata quando possibile per aumentare la probabilità di preservare una normale funzione sessuale.

Il trattamento radioterapico può essere effettuato mediante due differenti modalità: con radioterapia a fasci esterni oppure con brachiterapia. Nel caso di radioterapia a fasci esterni, il paziente riceve le radiazioni da una sorgente esterna in 8-9 settimane. La radioterapia conformazionale e la radioterapia ad intensità modulata permettono una distribuzione di dose limitata al volume bersaglio con conseguente risparmio dei tessuti sani circostanti, rendendo possibile un incremento della dose somministrata, e quindi un miglior controllo locale insieme ad una riduzione della tossicità. Nei carcinomi della prostata a prognosi favorevole la radioterapia a fasci esterni consente un controllo locale sovrapponibile alla chirurgia. I pazienti con carcinoma a prognosi intermedia sono quelli che possono maggiormente beneficiare della somministrazione di alte dosi di radioterapia. Nei pazienti a rischio intermedio o alto possono inoltre essere raccomandate l'irradiazione dei linfonodi pelvici e/o la terapia di deprivazione androgenica insieme all'irradiazione a fasci esterni della prostata. La brachiterapia in

molti centri prevede il posizionamento di piccoli “pellets” (a volte indicati come semi) nel tessuto prostatico; tali impianti permanenti a basse dosi gradualmente rilasciano radiazioni nel corso del tempo. Il trattamento con sola brachiterapia può essere indicato per i carcinomi a basso rischio mentre può essere combinato con la radioterapia esterna, ed eventualmente con terapia ormonale di deprivazione androgenica, per i carcinomi a rischio intermedio.

Nei pazienti a rischio intermedio-alto (rischio di recidiva locale superiore al 40%) possono essere indicati un trattamento radioterapico esterno e/o una terapia di deprivazione androgenica (ADT) oppure l'intervento di prostatectomia seguito da ormonoterapia adiuvante. La terapia di deprivazione androgenica (o ormonoterapia) modifica gli effetti degli ormoni maschili sul tessuto prostatico e può essere effettuata mediante la castrazione chirurgica o la somministrazione di farmaci anti-androgeni.

Nei pazienti con malattia metastatica l'ADT (o ormonoterapia) rappresenta il trattamento di scelta in prima linea. La soppressione della produzione degli androgeni viene attuata attraverso inibizione della sintesi o del rilascio di gonadotropine ipofisarie (utilizzando analoghi LHRH) e antiandrogeni non steroidei. Il blocco androgenico totale può essere ottenuto chirurgicamente, mediante orchietomia bilaterale, oppure attraverso un trattamento di combinazione con agonisti dell'LHRH e antiandrogeni non steroidei. Recentemente alcuni studi clinici randomizzati suggeriscono che l'ADT più docetaxel possa migliorare la sopravvivenza globale nei pazienti con carcinoma della prostata metastatico sensibile alla castrazione rispetto alla sola terapia di deprivazione androgenica.

Nel trial STAMPEDE,⁹ i pazienti sono stati trattati con ADT, ADT più docetaxel, ADT più docetaxel più acido zoledronico o ADT più solo acido zoledronico. Ad un follow-up mediano di 43 mesi, docetaxel più ADT ha migliorato la sopravvivenza globale rispetto alla sola ADT (sopravvivenza mediana 81 contro 71 mesi, HR 0,78, 95% CI 0,66-0,93). Non c'era alcun ulteriore miglioramento con l'aggiunta di acido zoledronico al docetaxel più ADT (mediana 76 contro 71 mesi con il solo ADT, HR 0,82, 95% CI 0,69-0,97). Non è stata osservata nessuna differenza nella sopravvivenza globale tra i soli pazienti trattati con ADT rispetto a quelli con ADT più acido zoledronico. Nello studio CHARTED,¹⁰ i pazienti con tumore ormono-sensibile con metastasi ossee e non precedentemente trattati sono stati trattati con ADT più docetaxel o solo ADT. Ad un follow-up mediano di 29 mesi, la sopravvivenza globale è aumentata nei pazienti sottoposti a trattamento chemio-ormonale rispetto alla sola ADT (mediana 58 contro 44 mesi, HR 0,61, 95% CI 0,47-0,80). Una recente metanalisi ha valutato in maniera combinata i risultati di questi trial clinici confermando che l'aggiunta di docetaxel al trattamento standard (ADT) migliora la sopravvivenza nei pazienti con malattia misurabile (M1) con un miglioramento assoluto nella sopravvivenza a 4 anni del 9%. Al contrario, nei pazienti con malattia non misurabile (M0), l'aggiunta di docetaxel non ha mostrato alcun beneficio in termini di sopravvivenza globale (HR = 0,87; p=0,218). Alla luce di queste evidenze, l'aggiunta di docetaxel ad ADT deve essere presa in considerazione come opzione terapeutica solo nei pazienti con malattia ormono-sensibile M1 che iniziano il trattamento per la prima volta.¹¹

Il ricorso all'ormonoterapia in prima linea consente solitamente di ottenere un controllo della malattia per un tempo compreso tra i 18 e i 24 mesi. Per i pazienti

in progressione dopo deprivazione androgenica, le opzioni terapeutiche attualmente disponibili comprendono l'ormonoterapia di seconda linea o la chemioterapia con docetaxel. Il docetaxel trisettimanale in combinazione con corticosteroidi rappresenta ad oggi lo standard nel trattamento della malattia ormono-refrattaria. Fino a poco tempo fa, le opzioni terapeutiche per i pazienti con malattia metastatica in progressione con docetaxel erano piuttosto limitate. Il mitoxantrone, gli steroidi o farmaci chemioterapici alternativi (extramustina, navelbina, paclitaxel, ecc.) rappresentavano tentativi di palliazione, in assenza tuttavia di studi randomizzati che dimostrassero un impatto sulla sopravvivenza. Recenti studi clinici hanno consentito di ampliare notevolmente lo spettro dei trattamenti disponibili nei pazienti con malattia metastatica. Un primo studio randomizzato di fase III, il TROPIC trial, ha infatti portato all'approvazione del cabazitaxel, un chemioterapico appartenente alla famiglia dei taxani, nel trattamento di pazienti che sviluppano resistenza al docetaxel.¹² Questo studio ha, infatti, dimostrato che il cabazitaxel è in grado di incrementare la sopravvivenza nei pazienti metastatici rispetto al mitoxantrone (15,1 vs 12,7 mesi).

Successivamente, nel luglio del 2011, sulla base di incoraggianti risultati ottenuti nel corso di uno studio di fase III randomizzato, l'Agenzia Europea del Farmaco ha approvato l'abiraterone acetato nel trattamento di pazienti con tumore della prostata metastatico che avessero ricevuto precedentemente chemioterapia con docetaxel. Abiraterone acetato è un nuovo inibitore della biosintesi androgenica che, somministrato in associazione con prednisone a basse dosi, è in grado di incrementare la sopravvivenza globale (14,8 vs 10,9 mesi) e di offrire un beneficio in termini di palliazione del dolore (44% vs 27%) rispetto al placebo.¹³ Inoltre abiraterone, in combinazione con prednisone, ha mostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da malattia (16,5 vs 8,3 mesi) rispetto al prednisone da solo e un trend per quanto riguarda la sopravvivenza globale anche in pazienti non precedentemente trattati con docetaxel.¹⁴ Più recentemente lo studio LATITUDE ha valutato l'efficacia di abiraterone acetato in associazione alla ADT, nei confronti della sola ADT, in pazienti affetti da neoplasia prostatica, ormono-naive, metastatica alla diagnosi.¹⁵ Ad un follow-up di 30,4 mesi è stato osservato una riduzione del tasso di mortalità del 38% (HR 0,62; 95% CI, 0,51-0,76; $p < 0,001$) ed un incremento della sopravvivenza libera da progressione nei pazienti trattati con abiraterone (33 mesi vs 14,8 mesi, HR 0,47; 95% CI, 0,39-0,55; $p < 0,001$).¹⁵ Un altro studio, lo STAMPEDE, ha valutato l'utilizzo di diversi trattamenti, tra cui abiraterone, confrontati con la sola ADT in pazienti ormono-naive con malattia localmente avanzata o metastatica.¹⁶ Nel braccio trattato con abiraterone è stato osservato una percentuale di sopravvivenza a tre anni pari all'83% rispetto al 76% della sola ADT (HR 0,63; 95% CI, 0,52-0,76; $p < 0,001$).¹⁶

Oltre ad abiraterone, altri farmaci sono entrati a far parte dello scenario terapeutico della neoplasia prostatica in fase avanzata. Tra questi, enzalutamide, un inibitore orale del segnale del recettore androgenico, è stato approvato in seconda linea nel tumore della prostata metastatico in fase di resistenza alla castrazione. Il farmaco inibisce il segnale androgenico in tre modi diversi: bloccando il legame del testosterone al recettore androgenico, ostacolando la sua traslocazione nucleare e impedendo il suo legame al DNA. Lo studio di fase III AFFIRM ha mostrato che enzalutamide migliora la sopravvivenza globale di pazienti con malattia in stadio avanzato e pre-

cedentemente trattati con docetaxel (18,4 mesi verso 13,6 del placebo).¹⁷ Lo studio ha inoltre evidenziato che enzalutamide è generalmente ben tollerata dai pazienti, con un risultato positivo in tutti gli endpoint secondari: riduzione dei livelli e del tempo di progressione del PSA, aumento della sopravvivenza libera da progressione radiologica e del tempo al primo evento scheletrico. L'efficacia di enzalutamide è stata valutata anche nel setting pre-docetaxel nello studio di fase III PREVAIL che ha dimostrato un vantaggio sia in termini di sopravvivenza libera da progressione radiologica di malattia che di sopravvivenza globale.¹⁸ Recentemente lo studio di fase III (Prosper) ha valutato l'efficacia di enzalutamide, in prima linea, in combinazione con ADT su pazienti non metastatici ad alto rischio. I risultati hanno riportato una riduzione del 71% del rischio di metastasi o decesso con l'aggiunta di enzalutamide alla ADT rispetto alla sola ADT. In particolare, l'endpoint primario rappresentato dalla sopravvivenza libera da metastasi è stato di 36.6 mesi per il gruppo trattato con enzalutamide rispetto ai 14.7 mesi del gruppo che ha ricevuto la sola ADT (HR 0.29; 95% CI, 0.24-0.35). Inoltre enzalutamide era associato ad un aumento del tempo al primo utilizzo di una successiva terapia antineoplastica (39.6 vs. 17.7 mesi; HR 0.21; 95% CI, 0.17-0.26) e ad un rallentamento del tempo alla progressione del PSA (37.2 vs 3.9 mesi; HR 0.07; 95% CI, 0.05- 0.08).¹⁹

La terapia radio metabolica rappresenta un'altra opzione terapeutica che sfrutta la capacità di alcuni radiofarmaci di localizzarsi in sedi ad elevato turnover osseo veicolando particelle ad alta energia con azione citotossica sulle cellule tumorali.

Alpharadin (cloruro di radio-223) è un radio-farmaco ad emissioni di radiazioni alfa che simula il metabolismo del calcio nelle ossa, ed ha come bersaglio le aree ad elevato turnover osseo. Qualche anno fa, sono stati presentati i risultati positivi dello studio di fase III, denominato ALSYMPCA. Lo studio ha raggiunto l'endpoint primario di migliorare la sopravvivenza globale del 44% in pazienti con malattia ormono-resistente e metastasi ossee sintomatiche. Tutti gli endpoint secondari sono stati soddisfatti, incluso il prolungamento del tempo al primo evento scheletrico.²⁰ Recentemente, lo studio di fase III ERA 223 ha dimostrato che la combinazione del radio-223 con abiraterone, in pazienti con malattia ormono-resistente e con metastasi ossee, non solo non aumenta la sopravvivenza libera da eventi scheletrici, ma aumenta il rischio di fratture ossee.²¹

Nei pazienti affetti da neoplasia avanzata resistente alla castrazione con metastasi ossee vengono somministrati acido zoledronico o inibitori di RANKL in aggiunta alla chemioterapia o alla terapia ormonale.

Denosumab, un anticorpo monoclonale interamente umano che ha come target il ligando di RANK (RANKL), inibisce la maturazione e l'attività degli osteoclasti proteggendo l'osso dall'eccessivo riassorbimento responsabile del danno scheletrico. Il farmaco è stato approvato dall'FDA, dall'EMA, e più recentemente dall'AIFA, per la prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affetti da tumori solidi con metastasi ossee. Per quanto riguarda il carcinoma prostatico, i risultati più importanti sono forniti da uno studio di fase III, su pazienti affetti da malattia resistente alla castrazione con metastasi ossee, randomizzati a ricevere acido zoledronico o denosumab. In questo studio è stato dimostrato che Denosumab ritarda la comparsa di eventi scheletrici (SRE) rispetto all'acido zoledronico (20,7 mesi vs 17,1, rispettivamente; HR 0,82, 95% CI 0,71-0,95).²²

I bifosfonati sono analoghi del pirofosfato in grado di inibire l'attività osteoclastica attraverso diversi meccanismi tra cui l'inibizione dell'osteoclastogenesi e l'induzione dell'apoptosi nell'osteoclasta maturo.²³ Tra i bifosfonati attualmente disponibili in commercio, l'acido zoledronico è il più potente. I risultati di uno studio di fase III, che ha reclutato pazienti con metastasi ossee, randomizzati a ricevere acido zoledronico o placebo, dimostrano come l'aggiunta di acido zoledronico al trattamento antineoplastico convenzionale riduca la probabilità d'insorgenza e il numero complessivo di complicanze scheletriche rispetto al placebo, aumentando di circa 5 mesi il tempo all'insorgenza del primo evento scheletrico; si evidenzia, inoltre, un trend nella mediana di sopravvivenza a favore dei pazienti che hanno ricevuto l'acido zoledronico rispetto al placebo (18,2 mesi contro 15,6 mesi).²⁴

Uno studio di fase III, su pazienti con lesioni ossee da tumore della mammella, mieloma multiplo e tumore della prostata, ha dimostrato che l'uso dell'acido zoledronico ogni 12 settimane rispetto all'intervallo di dosaggio standard di ogni 4 settimane non comporta un aumento del rischio di eventi scheletrici a 2 anni.²⁵ Alla luce di tali dati questa cadenza di somministrazione può essere considerata un'opzione di trattamento accettabile.

Tuttavia, è stato condotto uno studio di fase III per valutare l'efficacia e la sicurezza di un trattamento precoce con acido zoledronico o placebo in pazienti con tumore alla prostata metastatico sensibile a castrazione. Dopo la progressione della malattia allo stadio di resistenza alla castrazione, tutti i pazienti hanno ricevuto un trattamento con acido zoledronico. L'endpoint primario, rappresentato dal tempo al primo evento scheletrico, non è stato raggiunto dimostrando che il trattamento precoce (nei casi sensibili alla castrazione) non era in grado di ritardare la comparsa del primo evento scheletrico.²⁶

BIBLIOGRAFIA

1. Cauchi C, Saracino B, Lopez M, Bonadonna G. Carcinoma della prostata. In: Lopez M. *Oncologia medica pratica*. Società Editrice Universo, Roma, III Edizione, 2010, 1985-2015.
2. Patel AR, Klein EA. Risks for prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2009; 6:87-95.
3. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research, Washington D.C., 2007; 305-9.
4. Brawley OW. Prostate cancer screening: is it a teachable moment? *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1295-7.
5. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6 Suppl. 1):1-144.
6. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL III, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009; 360:1310-9.
7. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. ERSPC Investigators Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012; 366:981-90.
8. AIOM, Linea Guida, Carcinoma della prostata, 2012, www.aiom.it
9. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387:1163.
10. Patrick-Miller LJ, Chen YH, Carducci MA, et al. Quality of life (QOL) analysis from CHARTED: Chemohormonal androgen ablation randomized trial in prostate cancer (E3805). Abstract 5004, 2016 American Society of Clinical Oncology meeting.
11. Vale CL, Burdett S, Ryzdzewska LH, et al. STOpCaP Steering Group. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol* 2016; 17 (2):243-56. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00489-1.

12. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147-54.
13. De Bono J, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364:1995-2005.
14. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368:138-48.
15. Fizazi K, Tran N, Fein LE, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:352-360.
16. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*. 2017 Jul 27;377(4):338-351.
17. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367:1187-97.
18. Loriot Y, Miller K, Sternberg CN, et al. Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naive patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:509.
19. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jun 28;378(26):2465-2474. doi: 10.1056/NEJMoa1800536
20. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jul 18;369(3):213-23
21. Smith M, Parker C, Saad F, et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Mar;20(3):408-419
22. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377 (9768):813-22.
23. Smith MR. Bisphosphonates to prevent skeletal complications in men with metastatic prostate cancer. *J Urol* 2003; 170:55-7.
24. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormonerefractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1458-68.
25. Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. Effect of longer-interval vs standard dosing of zoledronic acid on skeletal events in patients with bone metastases: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 317 (1):48-58.
26. Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *J Clin Oncol* 2014; 32 (11):1143-50.

Rene

Maria Teresa Ionta¹, Maria Giuseppa Vitale² e AIRTUM Working Group

¹ Gruppo di Lavoro AIOM-AIRTUM-Fondazione AIOM-PASSI-SIAPEC-IAP - mtionta@yahoo.it

² Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena - vitalemariag@gmail.com

RENE	
Incidenza	I casi attesi in Italia nel 2019 di tumori del rene sono 12.600 (8.100 tra gli uomini e 4.500 tra le donne).
Mortalità	Nel 2016 in Italia sono stati 3.717 i decessi per tumore del rene (2.422 uomini e 1.295 donne).
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni nei tumori del rene in Italia è pari al 71%.
Sopravvivenza a 10 anni	La sopravvivenza a 10 anni è pari al 66%.
Fattori di rischio	Al fumo di sigaretta è attribuibile circa il 40% dei casi nei maschi. A sovrappeso e obesità, soprattutto nelle donne, è attribuibile il 25% circa dei casi. Nel 4% circa si tratta di forme eredo-familiari. Alcune rare malattie genetiche predispongono alla insorgenza precoce.
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti. Per ulteriori approfondimenti consultare <i>Linee Guida AIOM</i> nel sito www.aiom.it
Trattamento	

Fattori di rischio

Carcinomi del parenchima renale

Riguardano oltre l'85% dei tumori maligni del rene.¹ Al fumo di sigaretta è attribuibile circa il 40% dei casi nei maschi.² L'esposizione occupazionale all'arsenico e ad altri cancerogeni chimici costituisce un ulteriore fattore di rischio.³ Tra i rischi legati alle caratteristiche personali, i principali sono stati individuati nel sovrappeso e nell'obesità (particolarmente nel sesso femminile e probabilmente attraverso il ruolo degli estrogeni).^{4,5} Al sovrappeso è attribuito circa un quarto dei casi incidenti nell'area europea.⁶ Un ulteriore fattore di rischio indipendente da obesità e fumo è rappresentato dall'ipertensione.

Tra le altre possibili condizioni associate all'incidenza di questo tumore sono stati individuati l'alto numero di gravidanze a termine, l'alto peso alla nascita, il diabete mellito, il basso consumo di frutta e verdura, pur con associazioni di minor evidenza o da confermare rispetto ai maggiori fattori citati. A fronte della larghissima quota di casi sporadici, circa il 4% dei carcinomi renali presenta trasmissione familiare con modalità autosomica dominante e insorgenza giovanile.⁸ Sono note inoltre sindromi genetiche ad alto rischio di carcinoma renale: nella sindrome di Von Hippel Lindau (VHL) da metà a 2/3 dei pazienti presentano insorgenza di cisti e carcinomi renali bilaterali;^{9,10} esistono inoltre una variante di carcinoma renale ereditario senza altre manifestazioni della VHL e una variante di carcinoma renale bilaterale di tipo papillare con anomalie citogenetiche e mutazioni nel proto-oncogene MET.¹¹ La progressiva

diffusione della diagnostica per immagini ha determinato negli ultimi decenni l'aumento delle diagnosi precoci di lesioni asintomatiche, con ricaduta sui più importanti indicatori epidemiologici e i loro andamenti nel tempo.

Carcinomi della pelvi renale e delle vie urinarie

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

Incidenza

Sono 12.600 i nuovi casi di tumore del rene attesi nel 2019 (8.100 negli uomini e 4.500 nelle donne).^{Tabella 5}

La possibilità di sviluppare un tumore del rene nell'arco della vita è pari a 1/43 negli uomini e 1/101 nelle donne.^{Tabella 4}

In Italia la distribuzione del tumore del rene è negli uomini -3% al Centro e -40% al Sud; nelle donne è -7% al Centro e -38% al Sud.^{Tabella 16}

Mortalità

Nel 2016 i decessi per il tumore del rene in Italia sono stati 3.717 (2.422 negli uomini e 1.295 nelle donne) (ISTAT 2016).^{Tabella 8}

La possibilità di morire a causa di un tumore del rene in Italia è pari a 1/104 negli uomini e 1/279 nelle donne.^{Tabella 11}

La mortalità per tumore del rene in Italia negli uomini è -11% al Centro e -34% al Sud e nelle donne è -14% al Centro e -30% al Sud.^{Tabella 18}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni nel tumore del rene in Italia è pari al 71%.^{Figura6} Esiste un forte gradiente per età: la sopravvivenza a 5 anni passa dall'87% nella classe di età 15-44 anni al 56% nelle persone più anziane (75+).^{Tabella20}

La probabilità di sopravvivere a 5 anni dalla diagnosi, essendo vissuti il primo anno, è pari all'84% nei maschi e all'85% nelle femmine, mentre a 5 anni la probabilità è pari al 92% nei maschi e all'89% nelle femmine.¹² Mediamente nel Sud Italia la sopravvivenza a 5 anni è più bassa rispetto al Centro-Nord, sia nei maschi (66%) sia nelle femmine (69%).^{Tabella 28}

Prevalenza

In Italia sono circa 129.200 le persone con pregressa diagnosi di tumore del rene.^{Tabella 23}

Diagnosi precoce

Il tumore del rene spesso resta clinicamente silente per la maggior parte del suo corso. Nel 30% dei casi, infatti, il riscontro è occasionale. La presenza di sintomi è spesso foriera di malattia avanzata. Nel 35% circa dei casi si presenta in fase loco-regionalmente avanzata e/o metastatica e, nel 25% circa dei casi, la malattia si ripresenta dopo chirurgia con intento curativo. Oltre il 50% dei pazienti diagnosticati in fase precoce guarisce.¹⁴

Attualmente non sono attivi programmi di screening istituzionali.

Terapia

Trattamento locale

Il trattamento di elezione per la malattia localizzata è il trattamento chirurgico, conservativo quando possibile. Piccole masse renali di diametro ≤ 4 cm, riscontrate spesso occasionalmente, sono solo in parte attribuibili a carcinoma renale aggressivo, ascrivibili allo stadio T1a.¹⁵ Nel 25% circa dei casi trattasi di carcinoma renale ad andamento indolente con limitato potenziale metastatico (carcinoma renale cromofobo, carcinoma papillare di tipo I); nel 25% dei casi trattasi di tumori benigni (angiomiolipoma, oncocitoma, adenoma metanefritico); più raramente trattasi di altre neoplasie (linfoma, sarcoma, metastasi renali).¹⁶ Attualmente le indagini radiologiche (TC, RMN, ultrasuoni) non sono in grado di discernere l'esatta natura della lesione.

La probabilità che una massa renale sia maligna, generalmente, aumenta con l'aumentare delle dimensioni. La core biopsy percutanea della piccola massa renale è, quindi, raccomandata ogni qualvolta vi sia un dubbio interpretativo circa la diagnosi e la decisione terapeutica da adottare.¹⁷ La nefrectomia parziale per il carcinoma renale in stadio T1a è il trattamento standard per tutti i pazienti per i quali la chirurgia è tecnicamente fattibile e indicata. La nefrectomia radicale è riservata soltanto ai pazienti con piccoli tumori complessi, tecnicamente non facilmente reseccabili in pazienti non candidabili alla nefrectomia parziale o al trattamento locale ablativo.^{18,19} L'ablazione termica percutanea con radiofrequenze (RFA) o la crioblazione (CA), dopo una diagnosi istologica di certezza tramite biopsia, sono valide opzioni in casi selezionati, specialmente in pazienti fragili, con alto rischio chirurgico, monorene e/o compromissione della funzionalità renale, se si ritiene fattibile e ottenibile una radicale ablazione della lesione.²⁰

L'attenta sorveglianza è una valida opzione per i pazienti anziani e fragili con ridotta aspettativa di vita.¹⁹ Per tutti gli altri casi (stadio II e III) è raccomandata la nefrectomia radicale; la linfadenectomia non dovrebbe essere eseguita di routine ad eccezione dei pazienti con evidenza strumentale o intraoperatoria di metastasi. La nefrectomia a scopo citoreducente è indicata, in casi selezionati e quando fattibile, in presenza di malattia disseminata, prima dell'inizio del trattamento medico.²² Nel 5% dei casi è presente una metastasi solitaria e, in casi selezionati, è indicata la metastasectomia della lesione sincrona o metacrona, essendo in grado di prolungare la sopravvivenza e l'intervallo libero da malattia.²³

Il programma di follow-up per i pazienti sottoposti a chirurgia curativa prevede un controllo TC del torace e dell'addome dopo 2-3 mesi dall'intervento chirurgico e successivamente per i pazienti a basso rischio di ricaduta, con comorbidità e insufficienza renale post-trattamento, per i pazienti anziani e/o fragili è sufficiente un controllo periodico con esami di primo livello quali la radiografia del torace e l'ecografia dell'addome, mentre per i pazienti a rischio intermedio-alto di ricaduta l'esame di scelta resta la TC torace + addome. Globalmente, la tempistica dei controlli clinici e strumentali sarà correlata ai fattori di rischio conosciuti (istologia, dimensioni del tumore primitivo, estensione extra-renale, categoria di rischio MSKCC/UCLA/UISS) e alla presenza di sintomi specifici.²⁴

Trattamento adiuvante e neoadiuvante

La terapia adiuvante per il carcinoma renale non è, a tutt'oggi in Europa, un trattamento standard. Lo studio ASSURE è stato il primo studio e il più consistente per numero di pazienti arruolati in adiuvante (1.943 pazienti) a rendere noti i risultati.²⁵ Il trattamento prevedeva la somministrazione di sunitinib o sorafenib a dose e schedula standard per 1 anno, in pazienti a differente livello di rischio (pT1b, G3-4,N0; pT2 G1-4, N0; pT3, G1-4,N0; pT4, G1-4, N0; pT1-4, G1-4 N positivi), ad istologia mista. In un elevato numero di casi è stato necessario ridurre la dose dei farmaci o interrompere il trattamento per tossicità o intolleranza. Lo studio è stato considerato negativo per il non raggiungimento dell'obiettivo principale. La percentuale di DFS a 5 anni, infatti, è risultata 53,8%, 52,8%, 55,8%, per il sunitinib, il sorafenib e il placebo, rispettivamente; il tempo mediano alla progressione è risultato 5,6 anni e 5,7 anni per il braccio con i farmaci e con il placebo, rispettivamente. Successivamente è stato pubblicato lo studio S-TRAC²⁶ nel quale 615 pazienti affetti da carcinoma renale ad alto rischio (pT2 alto grado; pT3, pT4, N0; pTx, N positivi), ad istologia a cellule chiare, esclusiva o prevalente, sono stati randomizzati a ricevere sunitinib 50 mg per 1 anno o placebo. La DFS è stata di 6,8 anni per sunitinib e 5,6 anni per il placebo con una differenza statisticamente significativa (HR 0,76; p=0.03), in accordo con una rivalutazione centralizzata. La tossicità è stata notevole e un'alta percentuale di pazienti ha dovuto ridurre la dose o interrompere il trattamento, con netto peggioramento della qualità di vita. Recentemente un *update* dello studio ASSURE²⁷ focalizzato ai soli pazienti ad alto rischio in stadio pT3, pT4 e linfonodi positivi (1.069 pazienti) ha dimostrato che non vi è differenza in DFS e OS neppure in questo gruppo di pazienti, tra sunitinib o sorafenib e placebo.

Recentemente un *update* dello studio S-TRAC²⁸ ha confermato la superiorità di sunitinib in DFS nella maggior parte dei sottogruppi analizzati, particolarmente di quelli ad alto rischio. Al momento della pubblicazione la OS mediana non era stata raggiunta in entrambi i bracci di trattamento (HR 0.92; p=0.6). Il differente risultato dei due studi, ASSURE e S-TRAC, potrebbe essere imputato a differenze nella tipologia dei pazienti arruolati in quanto a stadio, istologia, età, sesso, categorie di rischio, intensità di dose del farmaco.

A novembre del 2017 la FDA ha approvato l'uso di sunitinib per 1 anno, come terapia adiuvante post chirurgia, in pazienti con tumore renale a cellule chiare e ad alto rischio. L'EMA non ha approvato tale trattamento.

Recentemente è stato pubblicato lo studio PROTECT²⁹, in cui 1.538 pazienti (pT2 alto grado; pT3-pT4 any N) sono stati randomizzati a ricevere pazopanib 800 mg o placebo. In corso di studio la dose è stata ridotta a 600 mg per tossicità e l'obiettivo principale è diventato la DFS a 600 mg. L'obiettivo non è stato raggiunto (HR 0,86) e, al momento, lo studio è da considerarsi negativo.

Ad aprile 2018 la Pfizer ha annunciato la decisione della Independent Data Monitoring Committee dello studio randomizzato ATLAS di interrompere lo studio al momento della interim analysis pianificata, per futilità. Lo studio aveva randomizzato 724 pazienti affetti da carcinoma renale ad alto rischio di recidiva, a ricevere axitinib 5 mg per 2 volte die o placebo. Per meglio definire l'eventuale ruolo del trattamento adiuvante, che al momento rimane non standard nella pratica clinica, si attendono dati ulteriori di

OS dello studio S-TRAC e i risultati degli studi SORCE (sorafenib vs placebo) e EVEREST (everolimus vs placebo).

Con l'intento di ridurre la tossicità, altri studi hanno recentemente iniziato l'arruolamento con farmaci immunoterapici quali atezolimumab (IMmotion 010), nivolumab (PROSPER), pembrolizumab (KEYNOTE-564), nivolumab + ipilimumab, dei quali si attendono i risultati. Recentemente sono stati resi noti i risultati del trial ARISER³⁰ che ha randomizzato 864 pazienti con carcinoma renale a cellule chiare ad alto rischio a ricevere girentuximab (anticorpo monoclonale chimerico che lega la anidraasi carbonica IX) o placebo, nel quale non è stata dimostrata differenza in DFS e OS. È stata segnalata una ottima compliance e una eccellente tollerabilità del farmaco in studio.

Nel setting neoadiuvante sono state riportate alcune esperienze soprattutto con l'uso di sunitinib prima della chirurgia con interessanti risultati, in presenza di neoplasie localmente avanzate/metastatiche³¹ o con massivo interessamento trombotico cavale.³² A tutt'oggi, tale approccio terapeutico non rappresenta lo standard e deve essere confinato ai soli casi in cui sia impossibile eseguire una nefrectomia.³³

Trattamento della malattia metastatica

La sopravvivenza dei pazienti affetti da carcinoma renale è in continuo aumento e gli anni 2000, rispetto agli anni '90, hanno registrato un incremento assoluto di 25 e 11 punti percentuali, rispettivamente, negli USA³⁴ e in Italia,³⁵ che rappresenta uno dei maggiori risultati ottenuti, in gran parte legato alle terapie target innovative utilizzate negli ultimi 10 anni.

Il carcinoma a cellule renali rappresenta un gruppo eterogeneo, ciascuno con caratteristiche molecolari peculiari e a prognosi differente.³⁶

Il carcinoma del rene a cellule chiare è il sottotipo istologico più rappresentato (75%), pertanto sia i trial clinici sia le linee guida hanno focalizzato il massimo interesse su questo istotipo. Il carcinoma renale è un tumore immunogeno e sono state documentate regressioni spontanee. Storicamente i farmaci più usati prima dell'era dei farmaci a bersaglio molecolare sono stati l'interferone e l'interleuchina-2. Alte dosi di interleuchina-2 hanno dimostrato la capacità di indurre risposte complete di lunghissima durata, ma anche tossicità inaccettabili. L'introduzione delle terapie a bersaglio molecolare ha rivoluzionato il trattamento dei tumori del rene, migliorando la prognosi per i pazienti con malattia metastatica e soppiantando pressoché totalmente l'uso delle citochine. Sulla base dei trial clinici è possibile attuare una terapia personalizzata di questi agenti in base al profilo individuale del paziente.

Il trattamento della malattia metastatica tiene conto dei livelli di rischio per la sopravvivenza. La stratificazione per livelli di rischio classica è quella del MSKCC³⁷ che prevede tre livelli di rischio: favorevole, intermedio e sfavorevole. I fattori di rischio per la definizione sono 5: PS secondo Karnofsky score ≤ 80 , anemia, LDH superiore di 1,5 volte i limiti normali, calcemia corretta >10 mg/dl, intervallo libero dalla diagnosi <1 anno. L'assenza di fattori di rischio identifica il gruppo a rischio favorevole, uno o due fattori identificano il gruppo a rischio intermedio, la presenza di tre o più fattori identifica il gruppo a rischio sfavorevole.

Più recentemente, Heng et al., in una casistica di 645 pazienti affetti da carcinoma renale avanzato, hanno identificato sei fattori prognostici significativamente correlati

a una prognosi peggiore (International Metastatic RCC Database Consortium o sistema prognostico di Heng [IMDC]). Tale sistema deriva da un'analisi retrospettiva condotta su pazienti con carcinoma renale metastatico in trattamento con sunitinib, sorafenib o bevacizumab + interferone alfa-2a. Sono stati identificati sei fattori prognostici: PS secondo Karnofsky <80%, basso livello di emoglobina (<limite inferiore del *range* di normalità), calcemia elevata (calcio plasmatico corretto >limite superiore del *range* di normalità), periodo dalla diagnosi al trattamento <1 anno, elevata conta assoluta dei neutrofilii (>limite superiore del *range* di normalità) ed elevato numero di piastrine (>limite superiore del *range* di normalità). I pazienti sono stati stratificati in tre categorie di rischio: rischio favorevole (senza fattori prognostici; n = 133), in cui non è stata raggiunta la OS mediana e la OS a 2 anni è stata del 75%; rischio intermedio (uno o due fattori prognostici; n = 301), in cui la OS mediana è stata 27 mesi e la OS a 2 anni è stata del 53%; e rischio sfavorevole (da tre a sei fattori prognostici; n = 152) in cui la OS mediana è stata 8,8 mesi e la OS a 2 anni è stata del 7%.³⁸

Sebbene la nefrectomia a scopo citoriduttivo sia una pratica comune sulla base di studi retrospettivi ed evidenze cliniche,²² per stabilire l'esatta tempistica dell'intervento chirurgico radicale e l'efficacia della terapia target a scopo citoriduttivo, per i pazienti con carcinoma renale localmente avanzato e/o metastatico, sono stati disegnati 2 trial clinici di fase III: lo studio CARMENA (NCT00930033) in cui i pazienti con neoplasia renale *in loco* con metastasi sincrone sono randomizzati a ricevere sunitinib senza nefrectomia versus la nefrectomia *d'emblée* seguita da sunitinib; lo studio EORTC SURTIME (NCT01099423) in cui i pazienti con neoplasia renale *in loco* con metastasi sincrone sono randomizzati a ricevere sunitinib per 3 cicli a precedere versus sunitinib a seguire la nefrectomia. In entrambi i casi gli studi si sono protratti per un periodo più lungo del previsto a causa di un lento e insufficiente arruolamento. Al momento sono disponibili i primi risultati del SURTIME, presentati all'ESMO 2017, con soli 99 pazienti arruolati, dei previsti 458, in 5,7 anni. Ad un follow-up mediano di 3,3 anni la PFR mediana a 28 settimane è stata del 42% e del 42,9% nel gruppo dei pazienti con nefrectomia immediata e nel gruppo dei pazienti con nefrectomia dopo sunitinib, rispettivamente (p>0.99). Pur con le dovute cautele legate al numero esiguo di pazienti, è segnalata, inoltre, una OS maggiore e minori complicanze chirurgiche nel gruppo trattato con sunitinib prima della nefrectomia.³⁹

All'ASCO 2018 sono stati presentati, in sessione plenaria, i risultati del CARMENA, contemporaneamente pubblicati sul NEJM.⁴⁰ L'arruolamento, durato 8 anni, si è fermato a 450 pazienti ad intermedio (57%) e alto rischio (43%), rispetto ai previsti 576. Il disegno dello studio era calibrato per una non inferiorità dei 2 trattamenti per intention-to-treat. Lo studio ha dimostrato una non inferiorità del sunitinib da solo versus nefrectomia *d'emblée* seguita da sunitinib, per quanto riguarda la sopravvivenza globale. Nell'editoriale di RJ Motzer e P Russo presente nella stessa rivista, i due autorevoli Autori confutano i risultati ottenuti, affermando che lo studio, sbilanciato per distribuzione dei pazienti localmente avanzati e per cross-over verso i bracci opposti di trattamento, elevata percentuale di pazienti ad alto rischio, non porterebbe ad un radicale cambiamento della pratica clinica, ma confermerebbe la necessità di vagliare attentamente le caratteristiche dei pazienti, evitando di eseguire la nefrectomia citoriduttiva nei pazienti ad alto rischio, valutando attentamente coloro che possono

giovarsene. L'argomento è stato ampiamente dibattuto durante la Sessione Generale n.8 dell'ASCO GU 2019, conclusasi con l'affermazione che la nefrectomia citoriduttiva ha ancora un ruolo, seppure in casi selezionati. Il Dr P. Russo del MSKCC ha espresso il parere del Chirurgo e la Dott.ssa LC Harshman del Dana Farber Cancer Institute, ha espresso il parere dell'Oncologo Medico. Insieme hanno delineato le categorie dei pazienti che potrebbero giovare dell'intervento, identificando tra questi: pazienti in buon PS e oligometastatici, per i quali la nefrectomia e l'eventuale metastasectomia rappresenterebbe una non più evidenza di malattia; pazienti con istologia "non a cellule chiare", per i quali la terapia sistemica è scarsamente efficace; pazienti in buona risposta al trattamento sistemico, come consolidamento; pazienti con situazione locale problematica, causa di interruzione di trattamento sistemico, (sanguinamento, dolore resistente), come palliazione. Si è discusso, inoltre, sulla scelta del farmaco utilizzato nel CARMENA, il sunitinib, che, alla luce dei risultati ottenuti con i nuovi farmaci immunoterapici e/o combinazioni con TKI, potrebbe non essere più lo standard terapeutico di confronto. A tal proposito i risultati del PROBE (IPI+NIVO) e del PROSPER (NIVO), studi randomizzati a ricevere o no la nefrectomia citoriduttiva, potrebbero fare definitivamente chiarezza sulla questione, sciogliendo il dubbio se la nefrectomia citoriduttiva ha ancora un ruolo nell'era della immunoterapia.

Allo stato attuale, per quanto riguarda il **tumore del rene a cellule chiare**, abbiamo a disposizione numerosi farmaci per la prima linea metastatica: a) per i livelli di rischio favorevole e intermedio sunitinib (inibitore delle tirosin-chinasi VEGFR), bevacizumab (inibitore diretto del VEGF) associato a interferone, pazopanib (inibitore delle tirosin-chinasi VEGFR); interleukina-2 ad alte dosi; b) per il livello di rischio sfavorevole temsirolimus (inibitore di mTOR) e sunitinib.

Nel dettaglio, l'efficacia di sunitinib,⁴¹ bevacizumab + interferone α^{42} e temsirolimus⁴³ è stata confrontata in prima linea in tre studi separati di fase III versus l'interferone α . I risultati hanno dimostrato una superiorità di tutti gli agenti a bersaglio molecolare versus l'interferone α , in termini di PFS o di OS o di entrambi. La casistica degli studi di sunitinib e bevacizumab era composta per la maggior parte (>70%) da pazienti con livello di rischio favorevole e intermedio, mentre la casistica dello studio temsirolimus da pazienti con livello di rischio sfavorevole (ai noti fattori di rischio MSKCC sono stati aggiunti l'intervallo libero da malattia <1 anno e ≥ 2 siti metastatici, ed eliminata la mancata nefrectomia). L'efficacia del pazopanib è stata dimostrata attraverso uno studio di fase III versus placebo + BSC.⁴⁴ La popolazione era per metà non pretrattata e per metà trattata con una precedente linea a base di citochine. La maggioranza dei pazienti aveva un livello di rischio favorevole e intermedio. Come nei precedenti studi, la maggior parte dei pazienti era stata sottoposta a nefrectomia. È stata dimostrata una superiorità statisticamente significativa in PFS, particolarmente evidente in pazienti naive. L'aggiornamento dei risultati, recentemente pubblicato, conferma i dati precedenti, ma non dimostra una differenza statisticamente significativa per quanto riguarda la OS per verosimile effetto del precoce ed estensivo crossover dei pazienti trattati con placebo.⁴⁵ In uno studio di fase III il pazopanib è risultato non inferiore al sunitinib per PFS e OS. I due farmaci sono risultati differenti in qualità e quantità di effetti tossici e la qualità di vita percepita è risultata migliore nel gruppo pazopanib.⁴⁶ Sunitinib e pazopanib risultano efficaci anche nei pazienti ad

alto rischio e meglio accetti ai pazienti in quanto assumibili per os rispetto al temsirolimus.⁴⁷

Lo scenario della prima linea metastatica è destinato nel breve-medio periodo a cambiare in modo radicale con l'introduzione dei nuovi inibitori multichinasi e dei farmaci immunoterapici. Recentemente sono stati pubblicati i primi risultati dello studio CABOSUN che mette a confronto cabozantinib versus sunitinib in pazienti affetti da carcinoma renale a intermedio e alto rischio in prima linea metastatica. Cabozantinib ha mostrato una superiorità in PFS e ORR, ponendosi, per il futuro, come alternativa agli altri farmaci già disponibili.⁴⁸ Cabozantinib è una piccola molecola che inibisce diversi recettori tirosin-chinasici quali MET e VEGFR-2 e altre chinasi potenzialmente rilevanti tra cui RET, KIT, AXL e FLT3. AXL e MET sono implicate nella resistenza acquisita alla terapia anti-VEGF.

All'ESMO 2017 è stato presentato un aggiornamento dello studio, dopo rivalutazione centralizzata, che ha confermato la superiorità di Cabozantinib nei 79 pazienti (totali 157) randomizzati, affetti da carcinoma renale a cellule chiare ad alto e intermedio rischio (secondo IMDC). La PFS (obiettivo principale) è risultata di 8,6 mesi contro 5,3 mesi del gruppo Sunitinib ($p=0.0008$). Il beneficio è stato visto in tutti i sottogruppi con una riduzione del 52% del rischio di progressione o decesso; le ORR 20% contro 9%, con un trend di migliore sopravvivenza pur non raggiungendo la significatività statistica.⁴⁹ Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia europea per i farmaci (EMA) ha espresso parere favorevole raccomandando l'approvazione di cabozantinib nel trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma a cellule renali avanzato a rischio "intermedio o alto". Attualmente in Italia il farmaco non è rimborsabile in prima linea di trattamento.

A marzo 2018 sono stati pubblicati i risultati dello studio CheckMate 214, che valuta il confronto tra la combinazione di nivolumab e ipilimumab versus sunitinib. Nivolumab è un anticorpo monoclonale immunoglobulina G4 (IgG4) umano (HuMAb), che si lega al recettore *programmed death-1* (morte programmata-1) (PD-1) e blocca la sua interazione con il PD-L1 ed il PD-L2. Il recettore PD-1 è un regolatore negativo dell'attività delle cellule T che è stato dimostrato essere coinvolto nel controllo delle risposte immunitarie T cellulari. L'interazione del PD-1 con i ligandi PD-L1 e PD-L2, che sono espressi dalle cellule presentanti l'antigene e che possono essere espressi dalla cellula tumorale o da altre cellule nel microambiente tumorale, comporta l'inibizione della proliferazione delle cellule T e della secrezione delle citochine. Nivolumab potenzia le risposte delle cellule T, incluse le risposte anti-tumorali, attraverso il blocco del legame del PD-1 ai ligandi PD-L1 e PD-L2. Ipilimumab, già approvato per il melanoma avanzato, è un anticorpo monoclonale (IgG1κ) interamente umano, progettato per legare il CTLA-4, recettore proteico di membrana espresso dai T linfociti citotossici. Il legame impedisce l'interazione tra CTLA-4 e i suoi ligandi, bloccando la segnalazione inibitoria sui linfociti T citotossici, potenziando il sistema immunitario contro i tumori con un meccanismo indiretto. Lo studio ha randomizzato 1.096 pazienti affetti da carcinoma renale a cellule chiare a rischio intermedio o alto per il 77% e a rischio favorevole per il 23% (secondo IMDC). La combinazione è risultata superiore a sunitinib nel gruppo a intermedio e alto rischio, per quanto riguarda le ORR: 42% (9% CR) versus 27% (1% CR), la PFS: 11,6 mesi versus 8,4 mesi, la OS mediana non raggiunta versus

26 mesi, con il 37% di riduzione del rischio di morte. La valutazione dei sottogruppi dimostra che il massimo beneficio si ottiene nei pazienti con espressione di PD-L1 uguale o superiore a 1% (circa un terzo dei pazienti); il sottogruppo a rischio favorevole trova maggior beneficio, statisticamente significativo, con sunitinib in ORR e PFS.⁵⁰ Ad aprile 2018 la FDA ha approvato la combinazione per la prima linea metastatica nei pazienti affetti da carcinoma renale a rischio intermedio-alto.

All'ASCO GU 2019 è stato presentato un aggiornamento dei risultati a 30 mesi di follow-up. Il beneficio della combinazione versus Sunitinib, è mantenuto per i pazienti ad alto e intermedio rischio, sia per quanto riguarda la OS, 60% versus 47% (HR 0.66; $p < 0.0001$) sia per quanto riguarda il tasso di risposte (RC 11% vs 1%) e la durata della risposta \geq a 18 mesi nel 52% dei pazienti versus il 28%, rispettivamente, a prescindere dallo stato di PDL-1. A Gennaio 2019 la Commissione europea ha autorizzato l'uso di nivolumab in combinazione con ipilimumab a basse dosi come prima linea di terapia in pazienti con carcinoma a cellule renali avanzato a rischio alto o intermedio.⁵¹

All'ASCO GU del 2018 sono stati presentati i risultati della prima interim analysis dello studio IMmotion 151 che ha randomizzato 915 pazienti a istologia a cellule chiare o sarcomatoide, a intermedio-alto rischio per il 90%, a ricevere atezolizumab (anti PD-L1) più bevacizumab o sunitinib. Era prevista una stratificazione per livelli di rischio e livelli di PD-L1 (40% di PD-L1 positivi). L'obiettivo principale, la PFS nei pazienti PD-L1 positivi, è stato raggiunto, con una mediana di 11,2 mesi per la combinazione versus 7,7 mesi per sunitinib ($p = 0.02$), con una riduzione del rischio di progressione e morte del 26%. I dati di OS erano immaturi.⁵²

A novembre 2017 l'AIFA ha inserito tivozanib, potente e selettivo inibitore tirosinchinasico dei recettori 1,2,3 del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGFR1,2,3), in classe CNN, dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità. L'approvazione si basa sui risultati dello studio TiVO-1 che aveva randomizzato 517 pazienti già nefrectomizzati, non trattati in precedenza con inibitori del pathway di VEGFR e mTOR (naïve), a seguito della progressione della malattia, o già sottoposti a un trattamento terapeutico con citochine, a ricevere tivozanib o sorafenib. Globalmente tivozanib ha dimostrato una superiorità in PFS rispetto a sorafenib. I pazienti naïve che avevano ricevuto tivozanib hanno beneficiato di un maggiore miglioramento della PFS. Per questi pazienti, la PFS mediana era 12,7 mesi rispetto ai 9,1 mesi del braccio con sorafenib (HR, 0,756; 95% CI, 0,580-0,985; $P = 0,037$). La OS globale è risultata numericamente inferiore nel braccio tivozanib, verosimilmente per effetto del cross-over da sunitinib a tivozanib (nel 70% dei casi) dopo la progressione. La FDA nel 2013 non ha concesso l'approvazione.⁵³

All'ASCO GU 2019 sono stati presentati i risultati dello studio Keynote 426⁵⁴ successivamente pubblicati sul NEJM,⁵⁵ nel quale 861 pazienti affetti da carcinoma renale metastatico a cellule chiare sono stati randomizzati a ricevere la combinazione Pembrolizumab (anti PD-L1) e Axitinib (potente inibitore dei recettori VEGFR1, 2 e 3) versus Sunitinib, fino a progressione o tossicità inaccettabile. I pazienti, 73% di sesso maschile, PS \geq 70%, erano stratificati secondo IMDC, in basso, intermedio, alto rischio. Gli obiettivi primari erano OS e PFS. Ad un follow-up mediano di 12,8 mesi, la combinazione ha dimostrato una superiorità in OS, PFS, ORR, una riduzione del rischio di morte del 47% (HR 0.53; $p < 0.0001$), e una riduzione del rischio di progres-

sione di malattia del 31% (HR 0.69; $p < 0.0001$), rispetto a Sunitinib. Nello specifico la percentuale di OS a 12 e 18 mesi era 89,9% versus 78,3% e 82,3% versus 72,1%, rispettivamente per la combinazione e il Sunitinib. La PFS a 12 e 18 mesi era 59,6% e 41,1% per la combinazione e 46,2% e 32,9% per Sunitinib, rispettivamente. La PFS mediana era di 15,1 mesi per la combinazione versus 11,1 mesi per il Sunitinib. La ORR era pari al 60% per la combinazione (6% RC) versus 39% per il Sunitinib. I benefici osservati prescindono dallo stato di PD-L1 e dalla categoria di rischio. La tossicità della combinazione non sembra essere potenziata rispetto a quella attesa per i singoli farmaci. Ad Aprile 2019 la FDA ha approvato la combinazione Pembrolizumab e Axitinib per la prima linea metastatica nel carcinoma renale a cellule chiare.

All'ASCO GU 2019 è stato presentato l'aggiornamento dei risultati del Javelin Renal 101 trial⁵⁶, precedentemente presentati all'ESMO 2018. Lo studio, recentemente pubblicato sul NEJM⁵⁷ ha randomizzato 886 pazienti, affetti da carcinoma renale a cellule chiare (21% a basso rischio, 62% a rischio intermedio e 16% ad alto rischio), di cui il 63% PDL-1 positivo ($\geq 1\%$), a ricevere la combinazione Avelumab e Axitinib versus Sunitinib. L'obiettivo principale era PFS e OS nei pazienti PDL-1 positivi; tra gli obiettivi secondari PFS, OS e ORR su tutta la popolazione. Ad un follow-up di circa 12 mesi, la combinazione ha confermato i benefici sulla PFS e sul tasso di risposte obiettive su tutta la popolazione a prescindere dalle categorie di rischio e di espressione di PDL-1. La PFS è risultata essere di 13,8 mesi per la combinazione versus 7,2 mesi per Sunitinib nei pazienti PDL-1 positivi, con una riduzione del rischio di progressione di malattia o morte pari al 39% (HR, 0.61; $p < 0.0001$). Nell'intera popolazione la PFS è risultata essere 13,8 mesi per la combinazione versus 8,4 mesi (HR, 0.69; $p = .0001$). La ORR per la combinazione è stata 55,2% (4% RC) nei pazienti PDL-1 positivi versus 25,5%. Nell'intera popolazione la combinazione ha ottenuto risultati simili (51,4% (3% RC) versus 25,7%). La combinazione si è mostrata significativamente superiore anche nella progressione durante la seconda linea di trattamento (PFS2). I dati sulla sopravvivenza globale non sono ancora maturi. La combinazione Avelumab e Axitinib ha ottenuto la "priority review" da parte dell'FDA in attesa della approvazione definitiva.

All'ASCO GU 2019 è stato presentato lo studio PAMERIT, tutto italiano, che, retrospettivamente, ha valutato in "real life", PFS, OS, ORR e tossicità in 437 pazienti affetti da carcinoma renale metastatico (87% a cellule chiare), trattati in prima linea con Pazopanib. I pazienti sono stati suddivisi in 4 categorie di età (da ≤ 50 a ≥ 75) e nelle 3 di rischio IMDC. La nefrectomia citoriduttiva era stata eseguita nell'84% dei pazienti, soprattutto tra i più giovani. La dose di Pazopanib si riduceva significativamente e proporzionalmente con l'età più avanzata. La ORR è stata, con significatività statistica, pari a 55,6% nei pazienti ≤ 50 anni e 28,8% nei pazienti ≥ 75 anni; 47,1% nel basso rischio e 24,5% nel'alto rischio. I dati di PFS e OS non erano ancora maturi.⁵⁸

Sono attesi i risultati definitivi di altri studi che coinvolgono pazienti in prima linea metastatica per valutare altre combinazioni, quali: pembrolizumab + lenvatinib; tivozanib + nivolumab; cabozantinib + nivolumab.

Per la seconda linea e successive, le opzioni terapeutiche attualmente disponibili, dopo fallimento di un inibitore delle tirosin-chinasi, sono rappresentate da nivolumab, cabozantinib, axitinib, everolimus e sorafenib.

La registrazione di nivolumab si basa sui dati ottenuti dallo studio di fase III ran-

domizzato, CheckMate-025,⁵⁹ che ha confrontato nivolumab versus everolimus in 821 pazienti con carcinoma renale a cellule chiare in stadio avanzato precedentemente trattati, dopo una prima o seconda linea con farmaci anti-angiogenici. Tale studio, il cui obiettivo principale era la OS, ha dimostrato un significativo vantaggio di sopravvivenza in pazienti con carcinoma renale avanzato precedentemente trattati rispetto allo standard di cura. In questo studio, i pazienti hanno raggiunto una OS mediana di 25 mesi con nivolumab e di 19,6 mesi con everolimus, riportando il 45% e il 52% di decessi rispettivamente tra i pazienti in nivolumab ed everolimus (HR 0,73; 98,5% CI 0,57-0,93; $p=0,0018$) indipendentemente dal livello di espressione di PD-L1. Le ORR sono state pari al 25% con nivolumab vs il 5% con everolimus ($p<0,0001$). Il vantaggio di nivolumab è confermato sia in seconda sia in terza linea. Non è stata dimostrata nessuna differenza in PFS. A febbraio 2017 è stata definita la rimborsabilità di nivolumab per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma renale avanzato in seconda e terza linea dopo una precedente terapia con inibitori di VEGF.

Cabozantinib, che ha ottenuto a novembre 2017 la rimborsabilità da parte di AIFA, ha dimostrato nello studio di fase III METEOR⁶⁰ una superiorità rispetto ad everolimus in pazienti con carcinoma renale metastatico dopo una o più linee di trattamento con inibitori VEGF-TKI. Lo studio, che ha arruolato 658 pazienti, ha dimostrato una superiorità statisticamente significativa in PS, OS e ORR a favore di cabozantinib.

Axitinib è un potente inibitore dei recettori VEGFR1, 2 e 3, utilizzabile dopo sunitinib o citochine. La registrazione del farmaco si basa sui dati dello studio di fase III AXIS 1032, che ha arruolato 723 pazienti in progressione di malattia dopo trattamento con sunitinib (54%), citochine (35%), bevacizumab (8%) o temsirolimus (3%), randomizzati a ricevere axitinib a una dose di 5 mg bid o sorafenib 400 mg bid. Axitinib ha dimostrato una maggior percentuale di risposte e una più lunga PFS (particolarmente evidente dopo citochine). Il 90% dei pazienti era stato sottoposto a nefrectomia.⁶¹

L'efficacia di everolimus (inibitore di mTOR) è stata dimostrata in uno studio randomizzato versus placebo + BSC, in pazienti già sottoposti ad una prima o seconda linea migliore PFS rispetto al placebo + BSC. Non è stata riscontrata differenza in OS, dal momento che l'80% dei pazienti del gruppo placebo aveva ricevuto everolimus dopo progressione di malattia.⁶²

Sorafenib è un inibitore orale multitarget (PDGFR, c-KIT, RAF-chinasi) ma con attività inibitoria prevalente su VEGFR-2. L'utilizzo di sorafenib in seconda linea dopo fallimento di una terapia con citochine è basato sui dati dello studio randomizzato in doppio cieco verso placebo di fase III TARGET.⁶³ Lo studio ha confermato, in 903 pazienti in progressione dopo trattamento con citochine, l'attività del farmaco in termini sia di mPFS (5,5 vs 2,8 mesi) sia di risposta obiettiva (risposte parziali nel 2%-10% dei casi, ma con un controllo di malattia nell'80% dei casi).

Ad oggi i dati di efficacia e tollerabilità di sorafenib nel setting terapeutico della seconda linea dopo inibitori di VEGF/VEGFR derivano da due studi randomizzati in cui sorafenib era stato selezionato come braccio di controllo: lo studio AXIS, già citato in precedenza, e lo studio INTORSECT.⁶⁴

Quest'ultimo studio randomizzato di fase III, in pazienti con mRCC, ha confrontato l'efficacia di temsirolimus (un inibitore i.v. del pathway di mTOR) e di sorafenib, in un setting di seconda linea terapeutica vincolata ad un precedente trattamento con

sunitinib. I pazienti (n=512) sono stati randomizzati 1:1 a ricevere temsirolimus 25 mg per via endovenosa una volta alla settimana (n=259) o sorafenib orale 400 mg due volte al giorno (n=253). L'analisi dei risultati della mPFS (4,3 mesi per temsirolimus e 3,9 mesi per sorafenib) non ha rivelato alcuna differenza significativa fra i due gruppi di trattamento (HR 0,87; 95% CI 0,71-1,07; p=0,19). La sopravvivenza mediana nei pazienti trattati con temsirolimus e sorafenib è stata invece, inaspettatamente, pari a 12,3 e 16,6 mesi, con significativa differenza di OS a favore di sorafenib (HR 1,31; 95% CI 1,05-1,63; p=0,01). La Commissione Europea ha recentemente approvato lenvatinib, inibitore di VEGFR1-3, FGFR1-4, PDGFR α , RET e KIT, in combinazione con everolimus per il trattamento dei pazienti adulti con carcinoma a cellule renali in fase avanzata già sottoposti a una terapia mirata contro il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF).

La combinazione ha dimostrato una superiorità statisticamente significativa in PFS e un trend in OS (Study 205).⁶⁵ Lo studio prevedeva una randomizzazione della combinazione versus everolimus o lenvatinib in monoterapia. L'analisi per sottogruppi ha messo in evidenza la particolare efficacia della combinazione nei pazienti sintomatici, a rischio elevato, LN positivi e pesante carico tumorale richiedente un rapido controllo della malattia. La combinazione ha dimostrato una elevata tossicità gastroenterica, responsabile della interruzione del trattamento nel 24% dei casi.^{65,66}

All'ASCO GU 2019, sono stati presentati i risultati dello studio TIVO-3, che ha randomizzato 350 pazienti, dopo fallimento della prima linea, dei quali il 60% aveva eseguito 2 linee, il 40% 3 linee terapeutiche, per la maggior parte TKI e il 28% inibitori di checkpoint, a ricevere Tivozanib o Sorafenib. L'obiettivo principale era la PFS, obiettivi secondari la OS, ORR, durata di risposta e tollerabilità. Tivozanib ha dimostrato un aumento mediano della PFS (5,6 mesi versus 3,9); la PFS a 2 anni era 18% per Tivozanib e 5% per Sorafenib; la percentuale di risposte obiettive era 18% per Tivozanib e 8% per Sorafenib; la tossicità di grado 3 è stata del 44% nei pazienti trattati con Tivozanib e 55% nei pazienti trattati con Sorafenib. All'interim analisi la OS, come già documentato con il TIVO-1, non è a favore del Tivozanib, pertanto gli Autori hanno dichiarato che i risultati definitivi saranno comunicati a fine 2019.⁶⁷

All'ASCO GU 2019 sono stati presentati i risultati definitivi dello studio francese NIVOREN GETUG AFU 26, multicentrico, prospettico, che ha valutato la tossicità (% grado ≥ 3) e la efficacia in "real world" di Nivolumab in 720 pazienti, dopo fallimento di 1 o 2 linee (22,3%) di trattamento, compreso everolimus (21,3%). L'84,6% dei pazienti aveva ricevuto una nefrectomia citoriduttiva. Il 17,9% dei pazienti hanno avuto tossicità correlata al trattamento di grado ≥ 3 , associata significativamente con più lunga PFS; la ORR 21,0% (RC 1,3%); la OS era 32,8 mesi, 25,0 mesi e 10,4 mesi per il basso, intermedio e alto rischio, rispettivamente. Il 46% dei pazienti è stato re-trattato con Nivolumab oltre la progressione. I risultati sono simili a quelli dello studio registrativo.⁶⁸

Al momento della stesura del capitolo, in attesa dell'approvazione AIFA di altri farmaci e/o altre combinazioni, le opzioni terapeutiche più indicate e più frequentemente utilizzate sono: per la prima linea sunitinib o pazopanib o in alternativa bevacizumab-interferone; per la seconda linea nivolumab o cabozantinib, oltre ad axitinib dopo sunitinib; per la terza linea nivolumab o cabozantinib a seconda del farmaco ricevuto in seconda linea; o in alternativa everolimus o sorafenib.

Il **carcinoma renale non a cellule chiare** rappresenta il 25% circa di tutti i carcinomi renali. I tipi istologici più frequenti sono rappresentati da: carcinoma a cellule papillari 1 e 2 (15%), a cellule cromofobe (5%), con traslocazione Xp11, cellule dei collettori, non classificati e carcinoma a componente sarcomatoide.⁶⁹ Nel setting metastatico si riscontrano più frequentemente i papillari di tipo 2 e i non classificati che sono ritenuti tra i più aggressivi. La maggior parte dei dati sull'attività dei farmaci proviene da studi di fase II o dagli studi di expanded access, con utilizzo di farmaci anti-mTOR (everolimus) e anti-VEGF (sunitinib, sorafenib), nei quali una certa percentuale di carcinomi renali è rappresentata dalle istologie non a cellule chiare.

Un'opzione terapeutica per il carcinoma del rene non a cellule chiare ad alto rischio è rappresentata dal temsirolimus, valutato nello studio ARCC di fase III⁷⁰ in confronto con interferone α , in pazienti in prima linea metastatica che presentavano 3 o più fattori di rischio. Recentemente lo studio di fase II randomizzato ASPEN⁷¹ in prima linea metastatica ha dimostrato la superiorità di sunitinib versus everolimus in PFS, particolarmente per i pazienti a rischio basso e intermedio e con istologia papillare. Dai dati emerge che i pazienti ad alto rischio e con istotipo cromofobo traggono maggiore beneficio dall'everolimus. Lo studio di fase II ESPN,⁷² che ha valutato come trattamento di prima linea everolimus o sunitinib con successivo crossover, conferma la non superiorità in PFS di everolimus versus sunitinib in prima e seconda linea metastatica, ad eccezione dell'istotipo cromofobo che ha mostrato un trend a favore dell'everolimus.

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

La chemioterapia trova attualmente una probabile indicazione, in casi selezionati, come nel carcinoma dei dotti collettori⁷³ e nel carcinoma renale a componente sarcomatoide.⁷⁴

Nuove e promettenti sfide si affacciano per i carcinomi renali non a cellule chiare. All'ASCO GU 2019 sono stati presentati i risultati dello studio di fase II, Keynote 427, relativamente alla coorte B, riguardante 165 pazienti affetti da carcinoma renale non a cellule chiare, trattati con Pembrolizumab in prima linea metastatica. I pazienti, tutti KPS >70%, 72% carcinomi papillari, 13% cromofobi, 16% non classificati; 68% a rischio IMDC intermedio/alto; 62% PD-L1 positivi, hanno ricevuto Pembrolizumab 200 mg ev, q3w, per 35 cicli (~2 anni) o fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile. L'obiettivo primario era il tasso di risposte, il secondario la durata della risposta. Ad un follow-up mediano di 11,1 mese, la ORR nell'intera popolazione era 24,8% (RC 4,8%) e la durata mediana della risposta non era stata raggiunta. Nei sottogruppi, la ORR era 25,4%, 9,5%, 34,6%, 23,2%, 33,3%, nei papillari, cromofobi, non-classificati, intermedio/alto rischio, PD-L1 positivi, rispettivamente. Sono stati segnalati 2 decessi relativi al trattamento.⁷⁵

All'ASCO GU 2019 è stato presentato l'aggiornamento di tossicità ed efficacia dello studio di fase 3b/4 CHECK MATE 374, per la sola componente di pazienti con carcinoma renale non a cellule chiare, trattati con Nivolumab a dose fissa di 240 mg ev ogni 14 giorni, dopo 0-3 linee di trattamento. L'obiettivo principale era il tasso di tossicità im-

muno-correlata di grado elevato (≥ 3). La maggior parte dei 44 pazienti (54,5%) aveva un carcinoma papillare e il 66% non era pretrattato. Ad un follow-up mediano di 11,1 mese, la OS era 13,3 mesi a prescindere dalla espressione di PD-L1; ORR 13,6 % (1 RC in carcinoma cromofobo), durata della risposta 10,2 mesi; PFS mediana 2,2 mesi. Non sono stati registrati eventi avversi immuno correlati di grado 3/4 o 5, come da attesa.⁷⁶

All'ASCO GU 2019, sono stati, inoltre, presentati i risultati dello studio di fase II, in cui 60 pazienti, con carcinoma renale non a cellule chiare (n. 42) e a cellule chiare con differenziazione sarcomatoide (n.18), un terzo dei quali pretrattato, erano trattati con Atezolimumab e Bevacizumab, fino a progressione o a tossicità inaccettabile. L'obiettivo primario era la ORR. Le risposte obiettive globali erano 37%, più alte nella popolazione con PD-L1 positiva. Il 37% dei pazienti ha sviluppato eventi tossici correlati al trattamento di grado 3. Non rilevata tossicità di grado 4-5.⁷⁷

La radioterapia è un trattamento efficace nella palliazione dei sintomi e nel rallentamento della progressione di malattia nelle metastasi ossee e cerebrali.⁷⁸

Conclusioni

La continua ricerca di nuovi farmaci a bersaglio molecolare, di immunoterapici e di nuove schedule di somministrazione, quali la sequenziale o l'associazione, tende all'ottenimento di una strategia terapeutica meno tossica, più efficace e con minor sviluppo di resistenze. Con l'intento di limitare la tossicità attesa da farmaci a bersaglio molecolare, resta da stabilire con precisione la durata e la tempistica del trattamento. Dai dati preliminari emerge che, in casi selezionati con malattia metastatica a basso rischio, può essere preso in considerazione il differimento del trattamento con antiVEGF, in alternativa all'inizio immediato⁷⁹ e che è possibile interrompere il trattamento fino a progressione in presenza di stabilità di malattia o di risposta completa duratura.⁸⁰ Simile risultato è stato recentemente ottenuto nei pazienti in trattamento immunoterapico con anti-PD-1/PD-L1 in cui la risposta si è mantenuta per 6 mesi e oltre, nonostante la sospensione dovuta a tossicità.⁸¹ La continua immissione in clinica di nuovi farmaci induce una continua rivalutazione nelle sequenze terapeutiche rispetto agli standard conosciuti.^{78,82} È auspicabile l'identificazione di biomarker tumore-specifici in grado di predire la risposta ad un farmaco specifico massimizzando in tal modo l'efficacia e minimizzando la tossicità.^{78,82}

BIBLIOGRAFIA

1. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Eds.). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of urinary system and male genital organs. IARC Press, Lyon, 2004.
2. Parkin DM, Pisani P, Lopez AD, Masuyer R. At least one in seven cases of cancer is caused by smoking. Global estimates for 1985. *Int J Cancer* 1994; 59:494-504.
3. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1 to 42. IARC Press, Lyon, 1987.
4. International Agency for Research on Cancer. IARC hand- books of cancer prevention. Weight control and physical activity. IARC Press, Lyon, 2002.
5. Bergström A, Hsieh CC, Lindblad P, et al. Obesity and renal cell cancer-a quantitative review. *Br J Cancer* 2001; 85:984-90.
6. Bergström A, Pisani P, Tenet V, et al. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001; 91:421-30.
7. Axwijk PH, Kluij I, de Jong D, et al. Hereditary causes of kidney tumours. *Eur J Clin Invest* 2010; 40:433-9.
8. Verine J, Pluvinage A, Bousquet G, et al. Hereditary renal cancer syndromes: an update of a systematic review. *Eur Urol* 2010; 58:701-10.

9. Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene and kidney cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10:6290S-5S.
10. Montani M, Heinimann K, von Teichman A, et al. VHL-gene deletion in single renal tubular epithelial cells and renal tubular cysts: further evidence for a cyst-dependent progression pathway of clear cell renal carcinoma in von Hippel-Lindau disease. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:806-15.
11. Lindor NM, Dechet CB, Greene MH, et al. Papillary renal cell carcinoma: analysis of germline mutations in the MET proto-oncogene in a clinic-based population. *Genet Test* 2001; 5:101-16.
12. AIOM AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2015. Intermedia Editore, Brescia, 2015.
13. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. Italian cancer figures, report 2014: Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6 Suppl. 1):1-144.
14. Dabestani S, Thorstenson A, Lindblad P, et al. Renal cell carcinoma recurrences and metastases in primary non-metastatic patients: a population-based study. *World J Urol* 2016; 34:1081-6.
15. Gill IS, Aron M, Gervais DA, Jewett MA. Small renal mass. *N Engl J Med* 2010; 362:624-34.
16. Frank I, Blute ML, Chevillat JC, et al. Solid renal tumors: An analysis of pathological features related to tumor size. *J Urol* 2003; 170:2217-20.
17. Burruni R, Lhermitte B, Cerantola Y, et al. The role of renal biopsy in small renal masses. *Can Urol Assoc J* 2016; 10:E28-E33.
18. Finelli A, Ismaili N, Bro B, et al. Management of small renal masses: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35 (6):668-80.
19. Campbell SC, Novick AC, Belldgrun A, et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol* 2009; 182:1271-9.
20. Thompson RH, Atwell T, Schmit G, et al. Comparison of partial nephrectomy and percutaneous ablation for cT1 renal masses. *Eur Urol* 2015; 67:252-9.
21. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, et al. Radical nephrectomy with and without lymphnode dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol* 2009; 55:28-34.
22. Heng D, Wells J, Rini B, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the international metastatic renal cell carcinoma database consortium. *Eur Urol* 2014; 66:704-10.
23. Thomas AZ, Adibi M, Borregales LD, et al. Role of metastasectomy in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol* 2015; 25 (5):381-9.
24. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, et al. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. *J Urol* 2005; 174 (2):466-72.
25. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *The Lancet* 2016; 10032:2008-16.
26. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med* 2016; 375:2246-54.
27. Haas NB, Manola J, Dutcher JP, et al. Adjuvant treatment for high-risk clear cell renal cancer: updated results of a high-risk subset of the ASSURE randomized trial. *JAMA Oncol* 2017; doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0076.
28. Motzer RJ, Ravaud A, Patard JJ, et al: Adjuvant Sunitinib for High-risk Renal Cell Carcinoma After Nephrectomy: Subgroup Analyses and Updated Overall Survival. *Eur Urol* 2018; 73, Issue 1, 62-68
29. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F et al: Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with locally advanced renal cell carcinoma (RCC) (PROTECT). *J Clin Oncol* 2017; 35, no. 15, 4507-4507.
30. Chamie K, Donin NM, Klöpfer P, et al. Adjuvant Weekly Girentuximab Following Nephrectomy for High-Risk Renal Cell Carcinoma: The ARISER Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017 Jul 1;3(7):913-920.doi: 0.1001/jamaoncol.2016.4419.
31. Patard JJ, Thuret R, Raffi A, et al. Treatment with sunitinib enabled complete resection of massive lymphadenopathy not previously amenable to excision in a patient with renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009; 55:237-9.
32. Karakiewicz PI, Suardi N, Jeldres C, et al. Neoadjuvant sunitinib induction therapy may effectively down-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2008; 53:845-8.
33. Schrader AJ, Steffens S, Schnoeller TJ, et al. Neoadjuvant therapy of renal cell carcinoma: A novel treatment option in the era of targeted therapy? *International Journal of Urology* 2012; 19:903-7.
34. Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2017; 109 (9):dix030.
35. AIRTUM Working Group. La sopravvivenza dei pazienti oncologici in Italia. Rapporto 2016. *Epidemiol Prev* 2017; 2 (Suppl. 1):140-3.
36. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013; 37:1469-89.
37. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17:2530-40.
38. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009; 27:5794-9.
39. Bex A, Mulders P, Jewett M.A.S. et al: Immediate versus

- deferred cytoreductive nephrectomy (CN) in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma (mRCC) receiving sunitinib (EORTC 30073 SURTIME) *Annals of Oncology* (2017) 28 (suppl_5): v605-v649. DOI: 10.1093/annonc/mdx440
40. Mejean A, Ravaud A, Thezenas S et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *New Engl J Med* 2018, June 3rd DOI: 10.1056/NEJMoa1803675
 41. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:3584-90.
 42. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010; 28:2144-50.
 43. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:2271-81.
 44. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:1061-8.
 45. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer* 2013; 49 (6):1287-96. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.010
 46. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, et al. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med* 2014; 370:1769-70.
 47. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009; 27:5794-9.
 48. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the Alliance A031203 CABOSUN trial. *J Clin Oncol* 2017; 35:591-7.
 49. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, et al. Progression-free survival (PFS) by independent review and updated overall survival (OS) results from Alliance A031203 trial (CABO-SUN): Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). In: *Proceedings from the 2017 ESMO Congress*; September 8-12, 2017; Madrid, Spain. Abstract LBA38
 50. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al: Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277.
 51. Tannir NM, Arén Frontera, Hammers HJ, et al. Thirty-month follow-up of the phase III CheckMate 214 trial of first-line nivolumab + ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol*. 2019;37 (suppl; abstr 547).
 52. Motzer R, Powles T, Atkins M, et al. IMmotion151: A Randomized phase III study of atezolizumab plus bevacizumab vs sunitinib in untreated metastatic renal cell carcinoma. Presented at the 2018 Genitourinary Cancers Symposium. *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 6_suppl (February 20 2018) abstract n.578
 53. Motzer RJ, Eisen T, Hutson TE, et al. Overall survival in patients from a phase III study of tivozanib hydrochloride versus sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 31, 2013 (suppl 6; abstr 350).
 54. Powles T, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib vs sunitinib as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma: KEYNOTE-426. *J Clin Oncol*. 2019;37 (suppl; abstr 543).
 55. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380:1116-1127 DOI: 10.1056/NEJMoa1816714
 56. Choueiri TK, Motzer RJ, Campbell MT et al. Subgroup analysis from JAVELIN Renal 101: Outcomes for avelumab plus axitinib (A + Ax) versus sunitinib (S) in advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol*. 2019;37 (suppl; abstr 544).
 57. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma *N Engl J Med* 2019; 380:1103-1115 DOI: 10.1056/NEJMoa1816047
 58. Mosca A, De Giorgi U, Procopio G et al. Pazopanib as first line in METastatic RCC patients: A "real-world" Italian experience (PAMERIT study)—Preliminary results. *J Clin Oncol*. 2019;37 (suppl; abstr 611).
 59. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *NEJM* 2015; 373 (19):1803-13.
 60. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2016; 17 (7):917-27.
 61. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378:1931-9.
 62. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010; 116:4256-65.
 63. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356 (2):125-34.
 64. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014; 32 (8):760-7.
 65. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: A randomised, phase 2, open-label, multi-centre trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:1473-82.
 66. *Hutson TE, Dutkus CE, Ren M et al. Subgroup analyses and updated overall survival from the phase II tri-

- al of lenvatinib (LEN), everolimus (EVE), and LEN1EVE in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Abstract (4553) and poster (175) presented at the Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 3-7, 2016; Chicago, IL
67. Rini BI, Pal SK, Bernard Escudier B et al. TIVO-3: A phase III, randomized, controlled, multicenter, open-label study to compare tivozanib to sorafenib in subjects with refractory advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol.* 2019;37 (suppl; abstr 544).
 68. Albiges L, Negrier S, Dalban C et al. Safety and efficacy of nivolumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Final analysis from the NIVOREN GETUG AFU 26 study. *J Clin Oncol.* 2019;37 (suppl; abstr 542).
 69. Heng DY, Choueiri TK. Non-clear cell renal cancer: features and medical management. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7:659-65.
 70. Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, et al. Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol* 2009; 26:202-9.
 71. Armstrong AJ, Hlabi S, Eisen T, et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2016; 17 (3):378-88.
 72. Tannir MN, Jonasch E, Albiges L, et al. Everolimus Versus Sunitinib Prospective Evaluation in Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ESPN): A Randomized Multicenter Phase 2 Trial. *Eur Urol*; 69:866-74.
 73. Oudard S, Banu E, Vieillefond A, et al. Prospective multicenter phase II study of gemcitabine plus platinum salt for metastatic collecting duct carcinoma: results of a GETUG (Groupe d'Études des Tumeurs Uro-Génitales) study. *J Urol* 2007; 177:1698-702.
 74. Haas NB, Lin X, Manola J, et al. A phase II trial of doxorubicin and gemcitabine in renal cell carcinoma with sarcomatoid features: ECOG 8802. *Med Oncol* 2012; 29:761-7.
 75. McDermott DF, Lee J-L, Ziobro M, et al: First-line pembrolizumab monotherapy for advanced non-clear cell renal cell carcinoma: Results from KEYNOTE-427 cohort B.). *J Clin Oncol.* 2019;37 (suppl; abstr 546).
 76. Vogelzang NJ, Joshua Jemison McFarlane JJ, Kochenderfer MD et al. Efficacy and safety of nivolumab in patients with non-clear cell renal cell carcinoma (RCC): Results from the phase IIIb/IV CheckMate 374 study. *J Clin Oncol.* 2019;37 (suppl; abstr 562).
 77. McKay RR, McGregor BA, Gray K, et al. Results of a phase II study of atezolizumab and bevacizumab in non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC) and clear cell renal cell carcinoma with sarcomatoid differentiation (sccRCC). *J Clin Oncol.* 2019;37 (suppl; abstr 548 and presentation).
 78. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl. 5):58-68.
 79. Rini BI, Dorff TB, Elson P. A prospective observational study of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) prior to initiation of systemic therapy. *J Clin Oncol* 2014; 32:5 (Suppl.; Abstr 4520).
 80. Mittal K, Derosa L, Albiges L. Outcomes of treatment cessation in select metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients. *J Clin Oncol* 2014; 32:5 (Suppl.; Abstr 4521).
 81. McKay RR, Martini D, Brandao Moreira R, et al. Outcomes of PD-1/PD-L1 responders who discontinue therapy for immune-related adverse events (irAEs): results of a cohort of patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl. 6S; Abstr 467).
 82. Choueiri TK, Motzer RJ. Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2017; 376:354-66.

Sarcomi dei tessuti molli

Alessandro Comandone¹, Antonella Boglione² e AIRTUM Working Group

¹SC di Oncologia Medica, Ospedale San Giovanni Bosco – ASL Città di Torino – alessandro.comandone@aslcitytorino.it

²SC di Oncologia, Ospedale Humanitas Gradenigo Torino - antonella.boglione@gradenigo.it

SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI	
Incidenza	Nel 2019 in Italia sono attesi 2.400 nuovi casi (1.400 tra gli uomini e 1.000 tra le donne).
Mortalità	I decessi per sarcoma dei tessuti molli rappresentano lo 0,5% dei decessi oncologici in entrambi i sessi.
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni è pari al 64%.
Fattori di rischio	Radiazioni, cloruro di vinile, erbicidi, edemi cronici, neurofibromatosi tipo 1.
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti. Per ulteriori approfondimenti consultare <i>Linee Guida AIOM</i> nel sito www.aiom.it
Trattamento	

Fattori di rischio

I sarcomi dei tessuti molli (STM) sono tumori rari con un'incidenza di 5 casi su 100.000 abitanti per anno.^{1,2} Globalmente non rappresentano più dell'1% dei tumori. L'incidenza si mantiene stabile nel tempo pur con qualche tendenza alla crescita.^{1,2} Nella grande maggioranza dei casi l'eziologia di questi tumori è sconosciuta, anche se vi sono alcune dimostrate associazioni con alterazioni genetiche. La più conosciuta è l'insorgenza di MPNST (tumori maligni delle guaine nervose periferiche) in persone portatrici di neurofibromatosi di tipo 1 (NF1).³ Un altro esempio raro, ma significativo, è l'insorgenza di STM (ma anche sarcomi ossei) nei portatori di mutazioni del gene RB.⁴ In ultimo vi è un aumentato rischio di sarcomi nelle famiglie con sindrome di Li-Fraumeni con mutazione del gene oncosoppressore p. 53.⁵

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

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

In considerazione della rarità dei STM e della ubiquità della loro manifestazione

non è possibile pianificare alcuno screening di popolazione. È possibile invece sensibilizzare la popolazione e i medici di famiglia nel prendere in considerazione masse dei tessuti molli insorte recentemente o aumentate rapidamente di volume. Masse superficiali di dimensioni maggiori di 5 cm di diametro o profonde superiori a 3 cm vanno sempre considerate pericolose e sottoposte ad indagini per definirne la natura o il paziente va inviato ad un Centro di riferimento per queste patologie.^{9,10}

Incidenza in Italia

Sono 2.400 i nuovi casi di tumore dei sarcomi dei tessuti molli attesi nel 2019 (1.400 negli uomini e 1.000 nelle donne).^{Tabella 4}

La possibilità di sviluppare un tumore dei tessuti molli nell'arco della vita è pari a 1/301 negli uomini e 1/504 nelle donne.^{Tabella 5}

In Italia la distribuzione del tumore è negli uomini -9% al Centro e -16% al Sud; nelle donne è -11% al Centro e -22% al Sud.^{Tabella 16}

Mortalità

La possibilità di morire a causa di un tumore dei tessuti molli in Italia è pari a 1/723 negli uomini e 1/1137 nelle donne.^{Tabella 11}

La mortalità per tumore in Italia negli uomini è -24% al Centro e al Sud e nelle donne è -27% al Centro e al Sud.^{Tabella 18}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con sarcomi dei tessuti molli è pari a 64%, uguale in donne e uomini. La probabilità di sopravvivere a 5anni, partendo dal primo anno dalla diagnosi, è del 75% o del 91% se tale valutazione viene effettuata al quinto anno. Si evidenziano percentuali di sopravvivenza a 5 anni diverse per macro aree geografiche: Centro-Nord Italia (66-67%) e Sud (57%).

La prognosi migliore è legata:^{14,15}

- alle dimensioni del sarcoma (migliore se diagnosticati con diametro <5 cm);
- alla posizione in tessuti superficiali (i sarcomi superficiali sono diagnosticati in media con un diametro di 5 cm, mentre i sarcomi profondi o viscerali hanno un diametro medio alla diagnosi di 9 cm). I sarcomi del retroperitoneo sono spesso diagnosticati con diametri nettamente superiori;¹¹
- al grading: più alto è il grading e peggiore è la prognosi;^{11,15}
- alla radicalità dell'intervento e alla integrità dei margini, considerati due elementi fondamentali per il buon esito chirurgico;^{15,16}
- alla concentrazione dei casi in Centri con elevata expertise come garanzia di migliore risultato.¹⁶

Le terapie ancillari (chemioterapia e radioterapia) hanno un ruolo più modesto nel migliorare l'esito sulla sopravvivenza,¹⁴ ma vanno sempre considerate in un ambito di trattamento pluridisciplinare.

Prevalenza

In Italia sono circa 28.300 le persone con pregressa diagnosi di tumore dei tessuti molli.^{Tabella 23}

Diagnosi

Il sarcoma dei tessuti molli delle estremità e dei cingoli deve essere sospettato quando è palpabile una lesione dei tessuti molli superficiale di >5 cm o profondo >3 cm.^{9,10} Il primo esame da proporre è l'ecografia della regione interessata dalla lesione con o senza mdc.^{9,10} L'esame ci offre informazioni sulle dimensioni, struttura ecografica, vascolarizzazione, componenti necrotiche e cistiche. In caso di lesione sospetta il Paziente deve essere indirizzato in un Centro di riferimento per il prosieguo degli esami.^{9,10} L'esame radiologico di secondo livello per le masse dei tessuti molli è la RM senza e con mdc dell'intero segmento anatomico dove è situata la lesione. La TC è esame da considerare per la stadiazione locale ma soprattutto per la stadiazione dell'intero organismo per escludere o diagnosticare la presenza di metastasi a livello polmonare o addominale. Non indicato invece lo studio del SNC essendo assai rare le metastasi in tale sede.^{9,10}

La lesione sospetta deve poi essere sottoposta a biopsia per la conferma istologica del sospetto. Sono da considerare 4 tipi diverse di biopsia: agobiopsia generalmente non consigliata per l'esiguità del materiale aspirato; la biopsia con ago grosso che permette una diagnosi istologica; la biopsia incisionale che consente il prelievo di abbondante materiale patologico ma che richiede un vero e proprio piccolo intervento chirurgico e infine la biopsia escissionale con asportazione della massa in oggetto se di piccole dimensioni. In pratica un intervento diagnostico e terapeutico con il rischio di non ottenere margini di resezione ampi.^{9,10} La biopsia deve assolutamente rispettare le regole della chirurgia oncologica per evitare disseminazione delle cellule neoplastiche e la contaminazione dei tessuti sani circostanti. Il tramite della biopsia deve essere compreso nelle aree anatomiche che verranno poi asportate al momento dell'intervento. Il materiale prelevato deve essere sottoposto ad esame istologico per definire la benignità o malignità della lesione, il tipo istologico, il grading in modo da poter pianificare al meglio il trattamento successivo.^{9,10}

Terapia

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

Per i sarcomi degli arti e dei cingoli, fino agli anni '80, le amputazioni superavano il 20%. Con l'introduzione del concetto di compartimento¹⁷ si cambiò strategia con l'applicazione di trattamenti più conservativi.

Il compartimento anatomico è definito come un'area corporea delimitata da barriere che resistono all'invasione neoplastica e alla disseminazione dei microsatteliti di sarcoma.¹⁸ Le barriere anatomiche sono costituite da fasce muscolari, tendini, avventizia dei grandi vasi, periostio, perinervio, membrane sinoviali.^{17,18}

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

L'intervento si definisce radicale quando si verifica l'asportazione in blocco del sarcoma e del compartimento e il risultato prognostico è equiparabile ad un'amputazione.¹⁷ Se invece intorno al sarcoma si asporta solo uno strato di tessuto sano, l'intervento si definisce ampio, con rischi di recidiva locale del 10-30%. Se la resezione cade all'interno della pseudo capsula, l'intervento è marginale con rischi di recidive del 30-60%. Se infine l'exeresi cade nel tumore, l'intervento è intralesionale e ha un rischio di ricaduta pressoché totale.¹⁷

La definizione del margine adeguato dipende da numerosi fattori quali il tipo istologico, i trattamenti preoperatori praticati, la presenza di barriere anatomiche, il corretto marcamento dei margini con inchiostro di china e l'orientamento del pezzo chirurgico.

Per definizione la sede del sarcoma in area extracompartimentale rende più complesso l'ottenimento della radicalità a meno di grossi sacrifici di tessuti sani circostanti (amputazione o resezione multiviscerale nei sarcomi del retroperitoneo). Il risultato può essere migliorato con un trattamento radiante pre o postchirurgico.¹⁷ La presenza di margini positivi espone non solo ad un aumentato rischio di recidiva locale ma può influenzare la sopravvivenza per il rischio di ricaduta locale e a distanza.¹⁶ Quando possibile la presenza di un margine positivo va affrontata con un intervento di radicalizzazione.

Il trattamento di un STM in sede superficiale deve tenere conto che i margini a livello di cute e sottocute devono essere ampi perché i tessuti superficiali hanno minore capacità di contenere la crescita neoplastica.

A livello degli arti e dei cingoli la scelta dell'intervento differisce a seconda che il STM sia in area compartimentale o extracompartimentale e va pianificata in ambito pluridisciplinare per ridurre se possibile l'ampiezza dell'intervento, garantendo comunque la radicalità, eventualmente con l'applicazione di una chemioterapia o radioterapia pre-operatoria.^{9,10,14}

Trattamento adiuvante e neoadiuvante

In caso di intervento chirurgico radicale o compartimentale di un sarcoma di basso grado G1, la radioterapia adiuvante può essere omessa. Una chirurgia ampia è seguita da radioterapia se il sarcoma è G2-G3, profondo o di dimensioni >5 cm.^{9,10,14}

La radioterapia va proposta nei casi di sarcoma di alto grado (G3), profondo anche se le dimensioni sono <5 cm, oppure se il sarcoma è superficiale, ma G3 o se ha dimensioni >5 cm.^{9,10,14}

La chemioterapia adiuvante nei STM operati radicalmente è oggetto di discussione ormai da più di 30 anni, poiché i dati di sopravvivenza per i pazienti trattati e guariti localmente variano dal 30 al 90% e la sopravvivenza in molti casi è legata alla comparsa di metastasi a distanza, soprattutto polmonari. L'applicazione di un trattamento chemioterapico post-operatorio dovrebbe dunque ridurre il rischio di metastasi a distanza.

Molteplici sono gli studi effettuati su questo argomento dagli anni '80 del secolo scorso, a cui si associano due metanalisi.^{9,10,14,19,20}

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

Nei primi anni '90 sono stati ideati studi di chemioterapia adiuvante con maggiore uniformità dei criteri di selezione. La chemioterapia è basata su antracicline e ifosfamide, a dosi più elevate e supportata da fattori di crescita ematopoietici.

Le due metanalisi pubblicate evidenziano un modesto vantaggio indotto dalla chemioterapia adiuvante sulla sopravvivenza libera da malattia (7%) e sulla sopravvivenza globale (4% a 10 anni).^{19,20} La metanalisi di Pervaiz ha inoltre evidenziato i seguenti odd ratio a favore della chemioterapia adiuvante: 0,73 sulla ricaduta locale, 0,67 sulla ricaduta a distanza e 0,56 per la sopravvivenza globale.²⁰

Un successivo studio dell'EORTC²¹ ha invece offerto risultati del tutto contrari, non evidenziando alcun beneficio per la chemioterapia né in controllo locale o a distanza della malattia né sulla sopravvivenza. Pertanto la chemioterapia adiuvante nei STM operati radicalmente è ancora oggetto di dibattito e se applicata va utilizzata in caso di STM profondi, di alto grado, operati radicalmente e preferibilmente in persone con buon performance status vista la elevata tossicità dei trattamenti.^{9,10}

La radioterapia e la chemioterapia adiuvante non vanno mai intese come salvataggio di interventi inadeguati. Gli interventi intralesionali vanno necessariamente sottoposti a nuova chirurgia di radicalizzazione presso un Centro di riferimento.^{9,10,14}

Più recentemente i trattamenti ancillari alla chirurgia possono essere praticati come terapie neoadiuvanti preoperatorie. I trattamenti neoadiuvanti possono portare ad un migliore controllo locale con più facile operabilità. Inoltre l'inizio precoce della chemioterapia potrebbe anticipare l'effetto sulle micrometastasi portando ad un migliore controllo sistemico della malattia.^{22,23}

La radioterapia preoperatoria offre alcuni vantaggi: minori dosi da erogare (50 Gy anziché 60), volume del campo da irradiare inferiore rispetto a quello postoperatorio, verifica diretta dell'efficacia della radioterapia sulla malattia, minori complicanze nella cicatrizzazione della ferita chirurgica.²⁴ Vi sono alcune remore relative alle complicanze intra e perioperatorie per la minore consistenza dei tessuti irradiati che possono rendere difficoltose le anastomosi e le suture sui vasi.^{23,24}

La finalità della chemioterapia preoperatoria è duplice: ridurre la massa tumorale con scopo citoriduttivo per facilitare un intervento conservativo e sterilizzare i foci metastatici causa di ricomparsa della malattia a distanza con scopo neoadiuvante propriamente detto. In questa ultima accezione può sostituirsi alla terapia adiuvante anticipando tutta la terapia medica nella fase preoperatoria.^{9,10,23} In studi clinici controllati il tasso di risposta della neoplasia primitiva si aggira sul 30-40%, ma un intervento più conservativo rispetto a quello pianificato è ottenibile solo nel 20-30% dei casi.²³

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

risultato ottenibile con la sola chemioterapia preoperatoria e riduce i rischi di danneggiare alcune strutture nobili molto vicine al tumore.²³

Lo studio multinazionale di chemioterapia neoadiuvante orientata sull'istotipo²⁵ è stato chiuso nel 2016 per inferiorità del braccio sperimentale: il trattamento preoperatorio con antracicline + ifosfamide si è dimostrato superiore alle altre combinazioni di chemioterapia in tutti i sottotipi istologici, tranne nel liposarcoma mixoide in cui la trabectedina ha dimostrato pari efficacia. Antracicline + ifosfamide in ambito neoadiuvante sono dunque ancora oggi lo standard terapeutico.

Trattamento della malattia metastatica

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

Dopo accurata stadiazione, per verificare l'estensione della malattia si deve distinguere tra malattia polmonare esclusiva e potenzialmente resecabile e malattia polmonare non resecabile o ogni altro caso di malattia extrapolmonare.^{9,10,26}

Se le metastasi polmonari sono reseccabili, il trattamento chirurgico è l'approccio da preferire. Non vi sono dimostrazioni che una chemioterapia adiuvante possa migliorare gli esiti sulla sopravvivenza. Il 16% dei pazienti sottoposti a metastasectomia polmonare radicale è vivo a 10 anni. Un intervallo libero >1 anno tra la resezione del sarcoma primitivo e la comparsa di metastasi polmonari e un numero di lesioni inferiore a 4 sono stati identificati come possibili fattori prognostici positivi che possono indurre all'intervento.²⁶

In caso di metastasi polmonari non reseccabili o di malattia extrapolmonare la chemioterapia esclusiva è il trattamento da consigliare. Non vi sono dimostrazioni che la radioterapia stereotassica o terapie ablative sulle metastasi possano offrire dei vantaggi sulla sola chemioterapia, ma vanno comunque tenute in considerazione in un approccio multidisciplinare e in Centri di riferimento.^{9,10}

La chemioterapia standard nei sarcomi metastatici è basata sulle antracicline come trattamento di prima linea. L'associazione polichemioterapica con ifosfamide (AI) o dacarbazina (ADIC) o con entrambi (MAID) offre un maggior numero di risposte ma non vantaggi sulla sopravvivenza rispetto alla sola antraciclina. La combinazione va proposta in caso di necessità di controllo di malattia per un potenziale intervento successivo e con paziente in buon performance status.^{27,28} Da alcuni anni si sta concretamente valutando una chemioterapia orientata sull'istotipo anche in fase metastatica. Adriamicina + dacarbazina o gemcitabina + taxotere sono opzioni in caso di leiomiomasarcoma o di sarcoma polimorfo indifferenziato, tipi istologici in cui l'ifosfamide si dimostra meno attiva.^{29,30}

Negli angiosarcomi l'alternativa all'antraciclina sono: taxolo monofarmaco,³¹ gemcitabina + taxotere o gemcitabina monofarmaco.^{29,30} Imatinib è la prima scelta nei pazienti con dermatofibrosarcoma protuberans non operabile o metastatico.³²

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

- trabectedina è un'opzione nei leiomiomasarcomi uterini ed extrauterini e nei liposarcomi mixoidi e indifferenziati. Ha inoltre dimostrato una buona attività nei sinovial-sarcomi;³³

- nel leiomiomasarcoma uterino e non la combinazione gemcitabina ± taxotere ha offerto buoni risultati in seconda linea;²⁹
- ifosfamida a dosi di 14 g/m² ha dimostrato attività di seconda linea nei MPNST e in altri sarcomi anche se pretrattati con lo stesso farmaco ma a dosi <10 g/m²;³⁴
- pazopanib è l'unico farmaco a bersaglio molecolare approvato come seconda linea e successive in molte forme istologiche tranne il liposarcoma;³⁵
- eribulina ha dimostrato attività nel liposarcoma;³⁶
- nel 2015 è stato valutato il ruolo della *best supportive care* in alternativa alla chemioterapia con risultati positivi per la chemioterapia sulla sopravvivenza e sul controllo dei sintomi.³⁸

Vi sono molte esperienze, ma limitate nei numeri e nella potenza dello studio, su nuovi agenti nei STM metastatici pretrattati. Tutte queste esperienze, pur avendo dimostrato una certa potenziale attività, restano non approvate dalle Autorità Regolatorie nazionali e sono per il momento da considerare off label. Citiamo gli inibitori di mTOR nei PECOMI,³⁹ al pari di sunitinib nel Tumore fibroso Solitario (TFS)⁴⁰ e Crizotinib nel sarcoma alveolare delle parti molli e nel tumore miofibroblastico infiammatorio ALK mutato.^{41,42}

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

La radioterapia ha un importante ruolo anche nel trattamento della malattia metastatica: nel controllo di masse sarcomatose non operabili, di metastasi dolorose o che causano dispnea o sintomi dolorosi da invasione e da infiltrazione di strutture circostanti e nervose.

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

I sarcomi del retroperitoneo

I sarcomi del retroperitoneo (SRP) sono un gruppo di sarcomi rari ma istologicamente più omogenei rispetto ai STM delle estremità e dei cingoli. Rappresentano il 10% dei STM e l'incidenza è di 0,3-0,4 per 100.000. Il picco di incidenza è attorno alle 5-6 decadi di vita.⁴³

I tipi istologici quasi esclusivi sono liposarcomi (ben differenziati, dedifferenziati, mixoidi, a cellule rotonde) leiomiomasarcomi, sarcomi pleomorfi indifferenziati oltre ai rari MPNST (tumori maligni delle guaine nervose periferiche).⁴⁴

I pazienti con SRP hanno abitualmente una diagnosi tardiva, perché il tumore può raggiungere dimensioni considerevoli prima di diventare sintomatico.⁴³⁻⁴⁵ La diagnosi è ottenuta con l'esame ecografico dell'addome, frequentemente non esaustivo per la presenza di meteorismo o di anse interposte. Migliore definizione è ottenuta con la TAC e la RM che delimitano accuratamente l'area interessata dal tumore, i rapporti tra SRP e tessuti circostanti e la vascolarizzazione della neoplasia. I due esami evi-

denziano poi la possibile presenza di lesioni metastatiche a livello epatico, linfonodale (rare) o polmonari.^{9,10,43,44}

Anche nei SRP la biopsia trans parietale della massa, effettuata con cautela e in Centri con expertise è di fondamentale importanza per effettuare una diagnosi di natura della massa e la diagnosi differenziale con patologie della stessa sede (GIST, Linfoni, Disgerminomi).^{9,10,43,44}

La prognosi è correlata ad alcuni elementi: le dimensioni del tumore, il tipo istologico, il grading e la radicalità dell'intervento.^{44,45}

L'intervento difficilmente riesce ad essere ampio e radicale, più frequentemente è marginale proprio per la struttura anatomica del retroperitoneo.^{44,45,46} La ricaduta locale è un evento frequente e può verificarsi anche dopo lungo tempo e si stima avvenga nel 70% dei casi.^{43,45,46}

L'approccio chirurgico più moderno è rappresentato dalla chirurgia multiviscerale che coinvolge non solo il sarcoma ma anche gli organi adiacenti apparentemente sani.^{44,45,46} In realtà in oltre il 25% dei casi gli organi posti a contatto con il RPS risultano macroscopicamente infiltrati.⁴⁵ Per migliorare il risultato della chirurgia si è teorizzato un impiego delle terapie ancillari, radioterapia e chemioterapia, sia in fase neoadiuvante che postoperatoria.^{9,10} Il loro ruolo è ancora da validare soprattutto nei termini di sopravvivenza. Di certo sappiamo che la radioterapia adiuvante non va più consigliata per l'inefficacia nel prevenire le recidive e per i gravi effetti collaterali che può determinare agli organi sani circostanti.^{9,10}

I SRP si caratterizzano oltre che per una elevata recidività locale (70%) anche per una bassa potenzialità di metastatizzazione a distanza (<10%) soprattutto nelle prime fasi di malattia. Con il ripetersi delle recidive locali tendono ad aumentare il grading della malattia e anche le localizzazioni a distanza.^{9,10,45,46}

In caso di recidiva locale o di metastasi reseccabili il reintervento è l'opzione preferibile. Difficilmente si riesce a eradicare la malattia ma si migliora il controllo locale e la sopravvivenza.^{9,10,46}

In caso di malattia non reseccabile l'opzione di scelta è la chemioterapia con gli stessi farmaci indicati in precedenza per i STM degli arti e dei cingoli.^{9,10,45,46,47} Le percentuali di risposta sono comunque limitate e di beneficio modesto con una sopravvivenza mediana che non supera i 9 mesi.⁴⁸

BIBLIOGRAFIA

1. I tumori in Italia - Rapporto 2006. I dati di incidenza e mortalità dei Registri Tumori generali, 1998-2002. www.registri-tumori.it/incidenza1998-2002/gruppi.html
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:43-66.
3. Rasmussen SA, Friedman JM. NF1 gene and neurofibromatosis 1. *Am J Epidem* 2000; 151:33-40.
4. Chen CS, Suthers G, Carroll J, et al. Sarcoma and familial retinoblastoma. *Clin Exper Ophthalmol* 2003; 31:392-6.
5. Bell DW, Varley JM, Szydio TE, et al. Heterozygous germline hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science* 1999; 286:2528-31.
6. Naylor EW, Gardner E, Richards RC. Desmoid tumors and mesenteric fibromatosis in Gardner's syndrome: report of Kindred 109. *Arch Surg* 1979; 114 (10):1181-5. doi:10.1001/archsurg.1979.01370340087015.
7. Erikson-Johnson MR, Chou MM, Evers BR, et al. Exposure to dioxin as a risk factor for soft tissue sarcomas: a population based case control study. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82:486-90.
8. Huang YQ, Li JJ, Rush MG, et al. HPV-16-related DNA sequences in Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1992; 339 [8792]:515-8.
9. Esmo Guidelines Committee and EUROCAN. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Prac-

- tice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 0 (Supplement 0): iv1-iv17, 2018.
10. AAVV. AIOM, Associazione Italiana di Oncologia Medica. Linee Guida per sarcomi dei tessuti molli e GIST 2017.
 11. AAVV. WHO classification of tumours of soft tissue and bone. Fletcher CD, Hogendoorn PC, Mertens F, eds. 2013; 14-21.
 12. AAVV. Survival of cancer patients in Europe, 1999-2007: the Eurocare 5 study. Minicozzi P, Otter R, Primic-Zakelj M, Francisci S, eds. *Eur J Cancer* 2015; 2099-268.
 13. AIRTUM AIOM. I numeri del cancro in Italia 2018.
 14. Clark MA, Fisher C, Judson I, et al. Soft-tissue sarcomas in adult. *NEJM* 2005; 353:701-11.
 15. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, et al. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas on the extremities. *J Clin Oncol* 1996; 14:1679-89.
 16. Gronchi A, Verderio P, De Paoli A, et al. Quality of surgery and neoadjuvant combined therapy in the ISG-GEIS trial on soft tissue sarcomas of limbs and trunk wall. *Ann On- col* 2013; 24:817-23.
 17. Enneking WF, Spainer SS, Malawer MM. The effect of the anatomic setting on the results of surgical procedures for soft parts sarcoma of the thigh. *Cancer* 1981; 47 (5):1005-22.
 18. Kawaguchi N, Ahmed AR, Matsumoto S, et al. The concept of curative margins in surgery for bone and soft tissue sarcoma. *Clin Orthop* 2004; 419:165-72.
 19. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma in adult: metaanalysis of individual data. *Lancet* 1997; 350:1647-54.
 20. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008; 113:573-81.
 21. Le Cesne A, Ouali M, Leahy MG, et al. Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials. *Ann Oncol* 2014; 25:2425-32.
 22. Gronchi A, Frustaci S, Mercuri M, et al. Short full dose adjuvant chemotherapy in high risk adult soft tissue sarcomas: a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2012; 30:850-6.
 23. Saponara M, Stacchiotti S, Casali PG, Gronchi A. (Neo) adjuvant treatment in soft tissue sarcomas. The unsolved affair. *Eur J Cancer* 2017; 70:1-11.
 24. Beane JD, Yang JC, White D, et al. Efficacy of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcoma of the extremity: 20-year follow-up of a randomized prospective trial. *Ann Surg Oncol* 2014; 21:2484-9.
 25. Gronchi A, Ferrari S, Quagliolo V et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG- STS 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2017 Jun;18(6):812-822.
 26. Roth JA, Putnam JB, Wesley MN, et al. Differing determinants of prognosis following resection of pulmonary metastasis from osteogenic and soft tissue sarcoma patients. *Cancer* 1985; 55:1361-6.
 27. Van Glabbeke N, van Oosterom AT, Oosterhuis JW, et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens – a European Organization for Research and Treatment of Cancer soft tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 1999; 17:150-7.
 28. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et al. European Organisation and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:41-423.
 29. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2002; 20:2824-31.
 30. Pautier P, Floquet A, Penel N, et al. Randomized multicenter and stratified phase II study of gemcitabine alone versus gemcitabine and docetaxel in patients with metastatic or relapsed leiomyosarcomas: a Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) French Sarcoma Group Study (TAXOGEM study). *The Oncologist* 2012; 17:1213-20.
 31. Italiano A, Cioffi A, Penel N, et al. Comparison of doxorubicin and weekly paclitaxel efficacy in metastatic angiosarcomas. *Cnc* 2012; 118:3330-6.
 32. Rubin B, Schuetze SM, Eary JF, et al. Molecular targeting of platelet derived growth factor beta by Imatinib Mesylate in a patient with metastatic Dermatofibrosarcoma protuberans. *J Clin Oncol* 2002; 1:3586-91.
 33. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol* 2009; 27:4188-93.
 34. Le Cesne A, Antoine E, Spielmann M, et al. High-dose ifosfamide: circumvention of resistance standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1600-8.
 35. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379: 1879-86.
 36. Schöffski P, Chawla S, Maki RG et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;16;387(10028):1629-37.
 37. Tap WD, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomized phase 2 trial. *The Lancet* 2016; 388: 488-97.
 38. Kawai A, Araki N, Sugiura H, et al. Trabectedin mono-

- therapy after standard chemotherapy versus best supportive care in patients with advanced translocation-related sarcoma: a randomized, open label, phase 2 study. *Lancet Oncology* 2015; 16:406-16.
39. Wagner AJ, Malinowska-Kolodziej I, Morgan JA et al. Clinical activity of mTOR inhibition with sirolimus in malignant perivascular epithelioid cell tumors: targeting the pathogenic activation of mTORC1 in tumors. *J Clin Oncol* 2010; 28: 835-840.
40. Stacchiotti S, Negri T, Libertini M, et al. Sunitinib malate in solitary fibrous tumor (SFT). *Ann Oncol.* 2012;23:3171-9.
41. Stacchiotti S, Negri T, Zaffaroni N, et al. Sunitinib in advanced alveolar soft part sarcoma: evidence of a direct antitumor effect. *Ann Oncol* 2011; 22 (7):1682-90.
42. Butrynski JE, D'Adamo DR, Hornick JL, et al. Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. *N Engl J Med* 2010; 363:1727-33.
43. Windham TC, Pisters PW. Retroperitoneal sarcoma. *Cancer Control* 2005; 12:36-4.
44. Gronchi A, Miceli R, Shurell E et al. Outcome prediction in primary resected retroperitoneal soft tissue sarcoma: histology-specific overall survival and disease-free survival nomograms built on major sarcoma center data sets. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1649-1655.
45. Porter GA, Baxter NN, Pisters PW. Retroperitoneal sarcoma: a population-based analysis of epidemiology, surgery, and radiotherapy. *Cancer* 2006; 106: 1610-1616.
46. Gronchi A, Strauss DC, Miceli R et al. Variability in Patterns of Recurrence After Resection of Primary Retroperitoneal Sarcoma (RPS): A Report on 1007 Patients From the Multi-institutional Collaborative RPS Working Group. *Ann Surg* 2016; 263: 1002-1009.
47. Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M et al. Primary Retroperitoneal Sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol* 2008; 27:31-37.
48. Toulmonde M, Bonvalot S, Ray-Coquard I et al. Retroperitoneal sarcomas: patterns of care in advanced stages, prognostic factors and focus on main histological subtypes: a multicenter analysis of the French Sarcoma Group. *Ann Oncol* 2014; 25:730-734.

Sistema nervoso centrale

Giuseppe Lombardi¹, Vittorina Zagonel² e AIRTUM Working Group

¹ Dipartimento di Oncologia, Oncologia1, Istituto Oncologico Veneto-IRCCS Padova - giuseppe.lombardi@iov.veneto.it

² Dipartimento di Oncologia, Oncologia1, Istituto Oncologico Veneto-IRCCS Padova - vittorina.zagonel@iov.veneto.it

SISTEMA NERVOSO CENTRALE	
Incidenza	In Italia sono attesi nel 2019 6.300 nuovi casi di tumori maligni del sistema nervoso centrale (SNC), 3.100 negli uomini e 3.200 nelle donne).
Mortalità	Nel 2016 si sono verificati 4.163 decessi per tumori maligni del SNC.
Sopravvivenza a 5 anni	24% a 5 anni.
Sopravvivenza a 10 anni	21% a 10 anni.
Fattori di rischio	Radiazioni gamma e X (definite dalla IARC cancerogeni del Gruppo 1), esposizione a campi elettromagnetici (limitata evidenza), alcune sindromi genetiche (ad esempio, NF1, NF2, Li-Fraumeni).
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti. Per ulteriori approfondimenti consultare <i>Linee Guida AIOM</i> nel sito www.aiom.it
Trattamento	

Fattori di rischio

I tumori del sistema nervoso centrale (SNC) sono costituiti da un gruppo di entità eterogeneo per morfologia, sede d'insorgenza, aspetti biologici, clinici, prognostici e presumibilmente anche eziologici.¹ I tumori più frequenti sono rappresentati dai gliomi (astrocitomi, glioblastomi, oligodendrogliomi, ependimomi), dai medulloblastomi,

dai meningiomi e da altri tumori più rari (emangioblastomi, germinomi). Per la loro frequenza (inferiore a 6 casi per 100.000 abitanti/anno) molti di questi tumori (astrocitomi, oligodendrogliomi, ependimomi, tumori neuronali, carcinomi del plesso coroide, meningiomi maligni e tumori embrionali) rientrano nella definizione RARE-CARE di tumori rari.² Fra i fattori di rischio, le esposizioni a radiazioni gamma e X sono definite dalla IARC cancerogeni del Gruppo 1 (agenti per i quali vi è sufficiente evidenza di effetto carcinogeno nell'uomo) per i tumori del SNC; per l'esposizione a campi elettromagnetici (inclusi quelli derivanti dall'uso di telefoni cellulari) è riconosciuta invece una limitata evidenza negli esseri umani (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/Table4.pdf>). Alcune sindromi genetiche sono associate a un maggior sviluppo di tumori del SNC, ad esempio le neurofibromatosi (tipo 1 e tipo 2) e la sindrome di Li-Fraumeni. Inoltre è stato osservato un maggior rischio di tipo familiare non associato a sindromi genetiche note.

Incidenza

Sono 6.300 i nuovi casi di tumore del Sistema Nervoso Centrale attesi nel 2019 (3.100 negli uomini e 3.200 nelle donne).^{Tabella 5}

La possibilità di sviluppare un tumore del SNC nell'arco della vita è pari a 1/110 negli uomini e 1/153 nelle donne.^{Tabella 4}

In Italia la distribuzione del tumore del SNC è negli uomini 3% al Centro e -10% al Sud; nelle donne è 6% al Centro e -10% al Sud.^{Tabella 16}

Mortalità

Nel 2016 i decessi per il tumore del SNC in Italia sono stati 4.163 (2.325 negli uomini e 1.838 nelle donne) (ISTAT 2016).^{Tabella 8} La possibilità di morire a causa di un tumore del SNC in Italia è pari a 1/125 negli uomini e 1/181 nelle donne.^{Tabella 11}

La mortalità per tumore del SNC in Italia negli uomini è 14% al Centro e 1% al Sud e nelle donne è 18% al Centro e 7% al Sud.^{Tabella 18}

Sopravvivenza

I più recenti dati di sopravvivenza italiani mostrano valori a 5 anni dalla diagnosi nel complesso modesti e simili fra uomini (23%) e donne (26%). Bisogna ricordare che il dato presentato è un valore medio di popolazione e, come già accennato, il termine tumori del SNC include tumori molto diversi anche dal punto di vista della prognosi. L'andamento della sopravvivenza per tumori del SNC è solo marginalmente aumentato nel corso del tempo. È presente, inoltre, una forte diminuzione della sopravvivenza al crescere dell'età, sia tra gli uomini sia tra le donne.

Prevalenza

In Italia sono circa 59.200 le persone con pregressa diagnosi di tumore del SNC.^{Tabella 23}

Diagnosi precoce

La maggior parte dei tumori del SNC viene diagnosticata a seguito della comparsa di sintomi. Fino ad ora non sono riconosciuti test efficaci a livello di popolazione per una

diagnosi precoce. I pazienti affetti da sindromi ereditarie associate a un rischio elevato anche per questi tumori devono essere valutati caso per caso. Per quanto riguarda la prevenzione primaria, una domanda in parte irrisolta è il ruolo dei telefoni cellulari. Infatti, le conclusioni della IARC non sono condivise da altre agenzie (ad esempio, US CDC, Food and Drug Administration, European Commission Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks). Nel dubbio e nell'attesa di studi confermativi, l'American Cancer Society suggerisce, a chi nutre preoccupazioni per questa esposizione, di limitarne l'uso, soprattutto ai bambini, e di usare gli auricolari.

Terapia

Glioblastoma

Tra i tumori primitivi del sistema nervoso centrale (SNC) il glioblastoma rappresenta il tumore maligno più frequente nell'adulto. Il trattamento standard consiste nella chirurgia seguita da radioterapia e chemioterapia.

L'obiettivo della chirurgia è quello di ottenere una diagnosi istologica, ridurre i sintomi dovuti all'aumento della pressione intracranica e prolungare la sopravvivenza. Un recente studio multicentrico ha valutato in maniera prospettica 345 pazienti con nuova diagnosi di glioblastoma: 125 sottoposti a *gross total resection*, 148 a chirurgia parziale e 72 a biopsia. L'analisi multivariata ha evidenziato come la *gross total resection* rappresenti un fattore prognostico indipendente per una maggiore sopravvivenza rispetto alla sola biopsia o alla chirurgia parziale.⁵ La temozolomide, un farmaco chemioterapico ad azione alchilante, in associazione alla radioterapia postchirurgica rappresenta il trattamento standard. Stupp et al.,⁶ in uno studio randomizzato, prospettico e multicentrico di fase III, hanno valutato 573 pazienti sottoposti a sola radioterapia (60 Gy) o in associazione a temozolomide. I pazienti arruolati avevano un ECOG PS ≤ 2 e un'età ≤ 70 anni. I pazienti del braccio sperimentale assumevano la temozolomide contemporaneamente alla radioterapia e per successivi 6 cicli. La mediana di sopravvivenza dei pazienti che avevano ricevuto il trattamento combinato risultava significativamente maggiore rispetto ai pazienti trattati con la sola radioterapia (14,6 vs 12,1 mesi, $p < 0,001$). Anche la percentuale dei pazienti in vita dopo 2 anni dall'inizio del trattamento risultava più alta nel gruppo sperimentale (26,5% vs 10,4%). Tale vantaggio persisteva anche dopo 5 anni: i pazienti in vita erano il 10% nel braccio sperimentale e il 2% nel braccio standard con la sola radioterapia.⁷ La presenza, nelle cellule tumorali, della metilazione del gene MGMT (O6-metilguanina-DNA metiltransferasi) risultava un importante fattore prognostico in termini di sopravvivenza.⁸ Inoltre, è stato dimostrato che durante il trattamento radio-chemioterapico la qualità di vita, le funzioni neurocognitive e lo status psicologico non peggiorano.⁹

Di recente sono stati pubblicati i risultati dello studio randomizzato di fase III che ha valutato l'efficacia della radioterapia (40 Gy) in associazione a temozolomide concomitante e adiuvante verso la sola radioterapia nei pazienti anziani aventi un'età ≥ 65 anni.¹⁰ Sono stati randomizzati 562 pazienti. I pazienti trattati con la terapia di combinazione hanno dimostrato una maggiore sopravvivenza (9,3 vs 7,6 mesi, $p < 0,001$); per i pazienti aventi MGMT metilato, la mediana di sopravvivenza è risultata essere di 13,5 mesi con il trattamento combinato e 7,7 mesi con la sola radioterapia ($p < 0,001$); per i

pazienti con MGMT non metilato, 10 mesi vs 7,9 mesi ($p=0,055$) rispettivamente con il trattamento combinato e con la sola radioterapia. La qualità di vita non è risultata differente tra i due bracci.

Un precedente studio ha analizzato l'efficacia della schedula intensificata di temozolomide in pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi. Tale trial randomizzato ha dimostrato che la schedula intensificata *dose-dense* postradioterapia non aumenta la sopravvivenza rispetto alla schedula standard; sono stati analizzati 833 pazienti con una mediana di sopravvivenza di 16,6 mesi per i pazienti trattati con la schedula standard e 14,9 mesi per quelli che avevano ricevuto lo schema *dose-dense* ($p=0,06$).¹¹

L'associazione del bevacizumab al trattamento standard di prima linea non ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza. Uno studio di fase III, randomizzato, multicentrico, ha analizzato 458 pazienti trattati con radioterapia più temozolomide in associazione a bevacizumab o placebo. Sebbene il tempo mediano di progressione sia risultato significativamente più lungo nel braccio contenente il bevacizumab (10,6 mesi vs 6,2 mesi; $p<0,001$), non è emersa nessuna differenza significativa per quanto riguarda la sopravvivenza (16,8 mesi vs 16,7 mesi, $p=0,1$). La qualità di vita è risultata migliore nei pazienti trattati con il farmaco sperimentale. L'assenza di efficacia in termini di sopravvivenza con l'aggiunta del bevacizumab è stata confermata anche da un altro studio simile di fase III.¹² Inoltre, una recente metanalisi ha dimostrato che l'aggiunta di un farmaco antiangiogenetico alla terapia standard non aumenta l'efficacia del trattamento. Tra i farmaci ad azione antiangiogenica, solamente il bevacizumab ha dimostrato di prolungare il tempo mediano di progressione.¹³

In due studi randomizzati è stata valutata l'efficacia del "caschetto" in pazienti affetti da glioblastoma alla prima diagnosi o alla recidiva. Si tratta di un apparecchio chiamato NovoTTF-100A (TTF) che produce dei campi elettrici che interferiscono con la replicazione cellulare del tumore. Un primo studio randomizzato,¹⁴ multicentrico, di fase III ha valutato l'efficacia di tale strumento in pazienti con recidiva di glioblastoma: i pazienti venivano randomizzati a trattamento con solo TTF o ad un trattamento chemioterapico a scelta del curante. Non è emersa una differenza significativa tra i due trattamenti in termini di sopravvivenza: 6,6 mesi nei pazienti trattati con TTF e 6,0 mesi negli altri pazienti ($p=0,27$). Un successivo studio randomizzato ha valutato l'efficacia del TTF in pazienti con nuova diagnosi di glioblastoma; dopo aver completato il trattamento combinato con radioterapia e temozolomide, 466 pazienti sono stati randomizzati a ricevere temozolomide di mantenimento in associazione al TTF e 229 pazienti a sola temozolomide di mantenimento.¹⁵ Il tempo mediano di progressione è risultato essere maggiore nei pazienti del gruppo sperimentale (7,1 mesi vs 4,0 mesi, $p=0,001$); anche la sopravvivenza è risultata più lunga nei pazienti trattati con TTF (20,5 mesi vs 15,6 mesi; $p=0,004$).

Al momento della recidiva, il farmaco regorafenib ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza rispetto al trattamento standard con lomustina in uno studio multicentrico italiano randomizzato di fase II (REGOMA trial).¹⁶ In questo importante studio sono stati trattati 59 pazienti con regorafenib e 60 con la lomustina; a 12 mesi dall'inizio del trattamento, più del doppio dei pazienti trattati con regorafenib era ancora in vita rispetto ai pazienti che avevano ricevuto la lomustina (il 39% dei pazienti del gruppo regorafenib versus il 15% del gruppo lomustina). Inoltre, maggiore efficacia si è di-

mostrata anche per la risposta radiologica (Disease Control Rate 44% e 21% nel gruppo regorafenib e lomustina, rispettivamente) e per un più lungo tempo alla progressione (17% vs 8% di pazienti liberi da progressione a 6 mesi dall'inizio del trattamento).

Altre opzioni terapeutiche da offrire al paziente sono limitate. Un reintervento può essere eseguito in circa il 20% dei pazienti,¹⁷ mentre la reirradiazione può trovare indicazione in rare circostanze. La maggior parte dei pazienti può ricevere un trattamento chemioterapico di seconda linea a base di nitrosouree: fotemustina,¹⁸ lomustina¹⁹ e procarbazina²⁰ sono i farmaci più utilizzati. L'efficacia rimane comunque limitata e solamente il 20% dei pazienti è libero da progressione di malattia a 6 mesi dal trattamento.¹⁸⁻²¹ Lo studio DIRECTOR ha dimostrato che i pazienti con recidiva di glioblastoma e MGMT metilato, quando trattati con una schedula intensificata di temozolomide, hanno un tempo mediano di progressione maggiore rispetto ai pazienti senza metilazione (3,2 mesi vs 1,8 mesi; $p=0,001$).²²

Per quanto riguarda l'efficacia del bevacizumab, uno studio randomizzato di fase III, EORTC 26101,²³ e una recente metanalisi hanno dimostrato che tale farmaco non comporta un aumento della sopravvivenza.¹³

Nello studio EORTC 26101 sono stati randomizzati 437 pazienti con recidiva di glioblastoma ad essere trattati con la combinazione bevacizumab e lomustina o solo lomustina: la mediana di sopravvivenza è risultata di 9,1 mesi nel braccio di combinazione e 8,6 mesi con la sola lomustina ($p=0,65$) sebbene vi sia stata un aumento della PFS di 2,7 mesi più lunga nel braccio di combinazione.

Sempre riguardo al trattamento di pazienti con recidiva di glioblastoma insorta dopo radioterapia e temozolomide, interessanti sono stati i dati presentati al congresso internazionale ASCO 2018²⁴ dello studio di fase 2 "Intelligence 2". Questo studio ha analizzato l'utilizzo del farmaco sperimentale Depatux-M, in pazienti con amplificazione EGFR. I risultati aggiornati hanno mostrato che la combinazione del farmaco Depatux-M con la temozolomide possa incrementare la sopravvivenza rispetto al trattamento standard, in un sottogruppo di pazienti. La tossicità oculare è emersa come evento avverso dose-limitante.

Infine, lo studio randomizzato di fase 3 Checkmate-143 ha valutato il ruolo dell'immunoterapia (checkpoint inhibitor) in pazienti con recidiva di glioblastoma. I risultati presentati al congresso internazionale di Neuro-Oncologia 2017²⁵ non hanno mostrato un vantaggio di sopravvivenza con l'uso del Nivolumab rispetto al trattamento standard.

Gliomi anaplastici

Il trattamento standard dei gliomi anaplastici prevede una resezione chirurgica più ampia possibile seguita da un trattamento adiuvante.²⁶ Due studi randomizzati hanno dimostrato che l'uso della radioterapia dopo l'intervento chirurgico o la biopsia raddoppia il tempo mediano di sopravvivenza confrontato con la sola chirurgia.^{27,28} Nello studio NOA-04,²⁹ i pazienti con glioma anaplastico sono stati randomizzati a ricevere o sola radioterapia (braccio 1) o trattamento chemioterapico con temozolomide o PCV (braccio 2). Al momento della recidiva, i pazienti del braccio 1 ricevevano PCV o temozolomide, mentre i pazienti del braccio 2 venivano irradiati. Il tempo mediano alla progressione e la sopravvivenza sono risultati comparabili tra i 2 bracci. Questi

dati sono stati confermati ad una seconda analisi con un follow-up mediano di 9,5 anni. Sembraerebbe esserci una maggiore efficacia del PCV rispetto alla temozolomide in pazienti con glioma anaplastico aventi 1p19q codeleto e IDH1 mutato.³⁰ D'altra parte, due studi randomizzati di fase III hanno dimostrato una maggiore efficacia del trattamento combinato, radioterapia e PCV, rispetto alla sola radioterapia in pazienti con oligodendroglioma anaplastico, in particolare in pazienti aventi la codelezione 1p19q.^{31,32} È in corso lo studio di fase III, CODEL, che randomizza pazienti con glioma anaplastico aventi la codelezione 1p19q ad essere trattati con radioterapia più PCV o radioterapia più temozolomide. Di recente, è stata eseguita l'analisi *ad interim* di un altro studio di fase III dell'EORTC denominato CATNON, che valuta l'efficacia della temozolomide concomitante e/o adiuvante alla RT in pazienti con gliomi anaplastici senza codelezione 1p19q. È emerso che i pazienti trattati con la temozolomide adiuvante avevano un significativo aumento del tempo mediano di progressione (42,8 mesi vs 19,0 mesi; $p < 0,0001$) e della sopravvivenza (HR = 0,64; $p = 0,0014$) rispetto a chi non l'aveva ricevuta.³³¹

Gliomi diffusi di basso grado

L'intervento chirurgico con asportazione più ampia possibile della lesione può rappresentare il trattamento iniziale.³⁴ Terapie adiuvanti che consistono nell'utilizzo della radioterapia e/o della chemioterapia possono essere utilizzate per i gliomi diffusi ad alto rischio. Ad aprile 2016, lo studio randomizzato di fase III, RTOG 9802, ha mostrato che la radioterapia seguita dal trattamento chemioterapico con procarbazine, lomustina e vincristina (PCV) aumenta il tempo mediano di progressione (da 4,0 anni a 10,4 anni) e la sopravvivenza (da 7,8 anni a 13,3 anni) in maniera significativa rispetto alla sola radioterapia. In questo studio i pazienti definiti ad alto rischio erano quelli aventi un residuo di malattia postchirurgico o un'età ≥ 40 anni.

Un successivo studio di fase III ha randomizzato i pazienti con gliomi diffusi ad alto rischio a ricevere un trattamento radiante o a essere trattati con la sola temozolomide *dose-dense*.³⁵ A differenza dello studio precedente, i pazienti venivano identificati ad alto rischio se possedevano almeno uno dei seguenti requisiti: età > 40 anni, progressione radiologica di malattia, peggioramento dei sintomi neurologici, grandezza del tumore > 5 cm e tumore che oltrepassa la linea mediana cerebrale. Ad un follow-up di 4 anni, il tempo mediano di progressione è risultato comparabile tra i due gruppi di trattamento (46 mesi con la radioterapia vs 39 mesi con la chemioterapia, $p = 0,22$).

BIBLIOGRAFIA

1. Wrensch M, Minn Y, Chew T, et al. Epidemiology of primary brain tumors: Current concepts and review of the literature. *Neuro Oncol* 2002; 4:278-99.
2. AIRTUM Working Group, Busco S, Buzzoni C, et al. Italian cancer figures-report 2015: The burden of rare cancers in Italy. *Epidemiol Prev* 2016; 40:1-120.
3. AIRTUM Working Group, CCM, AIEOP Working Group. Italian cancer figures, report 2012: Cancer in children and adolescents. *Epidemiol Prev* 2013; 37:1-225.
4. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38:1-122.
5. Kreth FW, Thon N, Simon M, et al. Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy. *Ann Oncol* 2013; 24:3117-23.
6. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352:987-96.
7. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009; 10:459-66.
8. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352:997-1003.
9. Lombardi G, Bergo E, Del Bianco P et al. Quality of life perception, cognitive function, and psychological status in a real-world population of glioblastoma patients treated with radiotherapy and temozolomide. *Am J Clin Oncol* "in press"
10. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, et al. Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *N Engl J Med* 2017; 376:1027-37.
11. Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 2013; 31:4085-91.
12. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014; 370:699-708.
13. Lombardi G, Pambuku A, Bellu L, et al. Effectiveness of antiangiogenic drugs in glioblastoma patients: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017; 111:94-102.
14. Stupp R, Wong ET, Kanner AA, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: A randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer* 2012; 48:2192-202.
15. Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, et al. Maintenance therapy with tumor-treating fields plus temozolomide vs temozolomide alone for glioblastoma: A randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314:2535-43.
16. Lombardi G, De Salvo GL, Brandes AA et al. Regorafenib compared with lomustine in patients with relapsed glioblastoma (REGOMA): a multicenter, open-label, randomized, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncology* 2019; 110-119
17. Guyotat J, Signorelli F, Frappaz D, et al. Is reoperation for recurrence of glioblastoma justified? *Oncol Rep* 2000; 7:899-904.
18. Lombardi G, Farina P, Della Puppa A, et al. An overview of fotemustine in high-grade gliomas: From single agent to association with bevacizumab. *Biomed Res Int* 2014; 698542.
19. Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain MC, et al. Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. *J Clin Oncol* 2010; 28:1168-74.
20. Yung WK, Albright RE, Olson J, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 2000; 83:588-93.
21. Lombardi G, Della Puppa A, Zustovich F, et al. The combination of carmustine wafers and fotemustine in recurrent glioblastoma patients: A monoinstitutional experience. *Biomed Res Int* 2014; 678191.
22. Weller M, Tabatabai G, Kastner B, et al. MGMT promoter methylation is a strong prognostic biomarker for benefit from dose-intensified temozolomide rechallenge in progressive glioblastoma: the DIRECTOR trial. *Clin Cancer Res* 2015; 21:2057-64.
23. Wick W, Gorlia T, Bendszus et al. Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma. *N Engl J Med* 2017; 377:1954-1963.
24. Van den Bent MJ, French P, Eoli M et al. Updated results of the INTELLANCE 2/EORTC trial 1410 randomized phase II study on Depatux -M alone, Depatux-M in combination with temozolomide (TMZ) and either TMZ or lomustine (LOM) in recurrent EGFR amplified glioblastoma (NCT02343406). *J Clinical Oncology* 36, no15_suppl [May 2018], 2023-2023.
25. Reardon DA, Omuro A, Brandes AA et al. Randomized Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Nivolumab vs Bevacizumab in Patients With Recurrent Glioblastoma: CheckMate 143. *Neuro-Oncology*, Vol 19, suppl_3, May 2017. iii21
26. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G, et al. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol* 2002; 64:259-73.
27. Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 1978; 49:333-43.
28. Walker MD, Green SB, Byar DP, et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 1980; 303:1323-9.
29. Wick W, Hartmann C, Engel C, et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol* 2009; 27:5874-80.

30. Wick W, Roth P, Hartmann C, et al. Long-term analysis of the NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with PCV or temozolomide. *Neuro Oncol* 2016; 18:1529-37.
31. Van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol* 2013; 31:344-50.
32. Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 2013; 31:337-43.
33. Van Den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC et al. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomized, open-label intergroup study. *Lancet Oncol* 2017; 390:1645-1653.
34. Jakola AS, Myrmet KS, Kloster R, et al. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. *JAMA* 2012; 308:1881-8.
35. Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): A randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol* 2016; 17:152.

Stomaco

Ferdinando De Vita e AIRTUM Working Group

Oncologia Medica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli" di Napoli - ferdinando.devita@unicampania.it

STOMACO	
Incidenza	Nel 2019 sono attesi 14.300 nuovi casi di carcinoma gastrico (8.400 negli uomini e 5.900 nelle donne).
Mortalità	Nel 2016 sono state osservate 9.281 morti per questa neoplasia delle quali il 58% nei maschi.
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumore dello stomaco in Italia è pari al 32% con valori decrescenti all'aumentare dell'età. Non si osservano significative differenze tra le diverse aree geografiche.
Sopravvivenza a 10 anni	La sopravvivenza a 10 anni dei pazienti con tumore dello stomaco in Italia è pari al 29%.
Fattori di rischio	L'infezione da <i>Helicobacter pylori</i> (HP) rappresenta il principale fattore di rischio per i carcinomi dello stomaco distale, soprattutto se di tipo intestinale. Altri fattori di rischio sono il basso consumo di verdura e frutta e l'elevato consumo di carni rosse o di cibi conservati con sale, nitrati e nitriti, sostanze spesso presenti negli insaccati come antiossidanti. Il principale fattore di rischio per le neoplasie cardiali è rappresentato dalla malattia da reflusso gastro-esofageo: si tratta di una condizione che determina un'infiammazione cronica della mucosa esofagea distale e del cardias, attraverso la persistente esposizione di queste regioni agli acidi gastrici con insorgenza di metaplasia e displasia. La netta maggioranza dei carcinomi gastrici è costituita da forme sporadiche e solo l'1-3% dei casi è ascrivibile a forme di predisposizione ereditaria.
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti. Per ulteriori approfondimenti consultare <i>Linee Guida AIOM</i> nel sito www.aiom.it
Trattamento	

I tumori dello stomaco possono essere divisi topograficamente in due grandi categorie: tumori del cardias e tumori dello stomaco propriamente detto. Questi rappresentano due entità distinte da un punto di vista epidemiologico, biologico, genetico e

clinico e necessitano, pertanto, di una trattazione separata all'interno dei diversi paragrafi.

Nell'ultimo decennio si è registrato un decremento di incidenza del cancro gastrico distale con un contemporaneo incremento delle neoplasie originate dal cardias e dalla giunzione gastroesofagea, che rappresentano attualmente circa il 40% di tutti i tumori dello stomaco. I dati epidemiologici e morfologici, tuttavia, dimostrano che la maggior parte degli adenocarcinomi della giunzione gastro-esofagea presenta elementi che li accomuna più all'adenocarcinoma dell'esofago che a quello gastrico.

Fattori di rischio

Non cardias

L'infezione da *Helicobacter pylori* (HP) rappresenta il principale fattore di rischio, soprattutto per i carcinomi di tipo intestinale dell'antrogastro. ¹ Concorrono, spesso con effetti interattivi, l'abitudine al fumo, la storia familiare e le abitudini alimentari; il basso consumo di verdura e frutta e l'alto consumo di carni rosse, di cibi conservati con sale, nitrati e affumicatura sono associati ad un aumento del rischio. ² La gastrite cronica indotta da HP o da altre cause (compreso il reflusso biliare) induce condizioni di "stress ossidativo" con produzione di ossidi di azoto e calo della concentrazione dei fattori antiossidanti. In presenza di gastrite è inoltre innalzata l'attività proliferativa ghiandolare, che costituisce una condizione di rischio per lo sviluppo di displasia, fortemente stimolata anche dal rilascio di ioni ammonio attraverso la potente azione ureasica di HP.

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

Cardias

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

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

Incidenza

Sono 14.300 i nuovi casi di tumore dello stomaco attesi nel 2019 (8.400 negli uo-

mini e 5.900 nelle donne).^{Tabella 5} La possibilità di sviluppare un tumore dello stomaco nell'arco della vita è pari a 1/38 negli uomini e 1/75 nelle donne.^{Tabella 4}

In Italia la distribuzione del tumore dello stomaco è negli uomini 8% al Centro e -29% al Sud; nelle donne è 19% al Centro e -23% al Sud.^{Tabella 16}

Mortalità

Nel 2016 i decessi per il tumore dello stomaco in Italia sono stati 9.281 (5.458 negli uomini e 823 nelle donne) (ISTAT 2016).^{Tabella 8}

La possibilità di morire a causa di un tumore dello stomaco in Italia è pari a 1/48 negli uomini e 1/102 nelle donne.^{Tabella 11}

La mortalità per tumore dello stomaco in Italia negli uomini è 10% al Centro e -25% al Sud e nelle donne è 13% al Centro e -16% al Sud.^{Tabella 18}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumore dello stomaco in Italia è pari al 32%.^{Figura 6} Presenta valori decrescenti all'aumentare dell'età: la sopravvivenza a 5 anni è pari al 39,8% tra i giovani (15-44 anni) e al 21,6% tra gli anziani (75+).^{Tabella 20}

Tra le diverse aree geografiche italiane non si osservano sostanziali differenze di sopravvivenza.^{Tabella 28} La sopravvivenza a 10 anni dei pazienti con tumore dello stomaco in Italia è pari al 29%.

Prevalenza

In Italia sono circa 81.400 le persone con pregressa diagnosi di tumore dello stomaco.^{Tabella 23}

Diagnosi precoce

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

Terapia

La chirurgia rappresenta il trattamento principale ad intento curativo nei pazienti con tumore dello stomaco distale e della giunzione gastro-esofagea. Purtroppo, ancora oggi il tasso di recidive loco-regionali o a distanza appare rilevante anche dopo chirurgia radicale; inoltre nella maggior parte dei casi, tali neoplasie sono più frequentemente diagnosticate in uno stadio localmente avanzato/metastatico.

Non cardias

La chirurgia (gastrectomia totale/subtotale) con linfadenectomia D2, che comprenda almeno 15 linfonodi, rappresenta il gold standard in caso di malattia localizzata o localmente avanzata operabile. La linfadenectomia D2 determina infatti una riduzione delle recidive loco-regionali e della mortalità tumore-correlata rispetto alla linfadenectomia D1 consentendo di asportare un adeguato numero di linfonodi loco-

regionali consentendo pertanto anche l'ottimizzazione della stadiazione dei pazienti, come dimostrato anche dai risultati a lungo termine del Dutch trial condotto su popolazione occidentale.⁶

Per quanto riguarda i trattamenti adiuvanti, diversi studi hanno investigato il ruolo della chemioterapia e della radioterapia in tale setting, da sole o in associazione. Nonostante i numerosi studi condotti i risultati sono stati contraddittori. Nei paesi occidentali la maggior parte dei trials non ha dimostrato alcun vantaggio significativo per la chemioterapia in termini di sopravvivenza globale o libera da malattia rispetto alla sola chirurgia. Di contro due studi asiatici hanno evidenziato la superiorità del trattamento adiuvante rispetto alla chirurgia da sola. Nel primo l'impiego di una fluoropirimidina orale come l'S1 ha mostrato un beneficio statisticamente significativo in sopravvivenza rispetto alla sola chirurgia (vantaggio del 10% in OS a 5 anni)⁷ nel secondo studio il beneficio è stato conseguito con l'impiego del regime Xelox (vantaggio del 15% in DFS a 3 anni).⁸ È tuttavia opportuno segnalare che negli studi orientali è stato arruolato un maggior numero di pazienti con malattia in stadio II, con tumori distali e tutti hanno ricevuto una linfadenectomia D2. Nella metaanalisi del gruppo GASTRIC la chemioterapia adiuvante ha prodotto una riduzione relativa della mortalità a 5 anni del 18% (HR 0.82; 95% CI 0.76-0.90) con un incremento assoluto della probabilità di sopravvivenza dal 49.5% al 53%.⁹ Attualmente, alla luce di tali dati, nei pazienti affetti da tumore gastrico in stadio II e III, sottoposti a trattamento chirurgico e linfadenectomia D2 "upfront", è indicata una monochemioterapia adiuvante a base di fluoropirimidine.

Il ruolo del trattamento combinato chemio radioterapico dopo chirurgia radicale è ancora discusso.

Nello studio INT-116 la chemioterapia con 5-fluorouracile in combinazione con la radioterapia dopo chirurgia migliora la sopravvivenza globale rispetto alla sola chirurgia in pazienti sottoposti ad una chirurgia non ottimale (linfadenectomia D0 e D1)¹⁰ anche dopo 10 anni di follow-up.¹¹ Nei pazienti sottoposti a chirurgia ottimale (linfadenectomia D2), invece, lo studio ARTIST ha dimostrato che l'associazione con la radioterapia riduce il rischio di recidiva rispetto alla sola chemioterapia a base di capecitabina/cisplatino, ma solo nel sottogruppo di pazienti con linfonodi positivi, mentre tale dato non è confermato negli altri sottogruppi.¹²

Sulla base di tali dati, attualmente l'impiego della radiochemioterapia adiuvante è suggerito per i pazienti che abbiano ricevuto una chirurgia subottimale (resezioni R1 o R2, linfadenectomia inadeguata) e dunque ad elevato rischio di insufficiente controllo locale della neoplasia.

In considerazione dell'elevata percentuale di recidiva dopo chirurgia ad intento curativo e della scarsa tolleranza dei pazienti al trattamento chemioterapico adiuvante, è stata valutata l'efficacia della chemioterapia perioperatoria (pre e post-chirurgica) nel carcinoma gastrico operabile rispetto alla sola chirurgia. I due studi di fase III conclusi in tale setting rappresentati dallo studio MAGIC¹⁴ (ECF perioperatorio vs chirurgia da sola) e dallo studio FNLCACCORD07¹⁵ (CDDP/5FU perioperatorio vs chirurgia da sola) hanno dimostrato come il trattamento chemioterapico perioperatorio determini un vantaggio statisticamente significativo in sopravvivenza globale rispetto alla chirurgia da sola, oltre a determinare un vantaggio significativo anche in termini di retro-

stadiazione patologica del tumore e in termini di resezioni curative. Recentemente lo studio randomizzato di fase II-III FLOT-4 che confrontava il regime ECX (epirubicina, cisplatino e capecitabina) vs il regime FLOT (5-FU, oxaliplatino e docetaxel) in pazienti con carcinoma gastrico (44%) e/o gastro-esofageo localmente avanzato operabile, ha dimostrato la superiorità in termini di OS, PFS, tasso di risposte patologiche maggiori e resezioni curative per il regime FLOT rispetto al regime con antraciclina¹⁶. Questi risultati, insieme a quelli dello studio OE05 che non ha mostrato alcuna differenza di OS tra un trattamento intensificato con 4 cicli di ECX ed un trattamento standard con due cicli di PF quale terapia neoadiuvante in pazienti con tumore gastroesofageo¹⁷, ridimensionano il ruolo delle antracicline in questo setting indicando un nuovo standard terapeutico nel regime FLOT.

Cardias

Nonostante la chirurgia rimanga la principale modalità ad intento curativo per queste neoplasie, la maggior parte dei pazienti sottoposti a resezione R0 è destinata a recidivare entro 2 anni dall' intervento; inoltre per i pazienti con tumore localmente avanzato il rischio di una resezione R1 è elevato. Per tali motivi numerosi studi hanno valutato il ruolo dei trattamenti neoadiuvanti con l'utilizzo della chemioterapia, da sola o integrata al trattamento radiante.

Il ruolo della chemioterapia neoadiuvante nei pazienti con carcinoma della giunzione gastro-esofagea è supportato da diversi studi clinici randomizzati e da alcune metanalisi che mostrano, nell'adenocarcinoma operabile, un beneficio assoluto di circa il 7% nella sopravvivenza a 2 anni e una riduzione del rischio relativo del 10%. Lo studio del Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party del 2002 ha randomizzato 802 pazienti potenzialmente operabili di cui il 66% portatori di un adenocarcinoma gastroesofageo a ricevere due cicli di chemioterapia neoadiuvante con cisplatino e 5-fluorouracile o chirurgia upfront, mostrando un significativo miglioramento della sopravvivenza a 2 anni (43% vs 34% per la sola chirurgia)¹⁸. L'update dello studio¹⁹ con un follow-up di 6 anni, conferma il beneficio in termini di OS e DFS a favore dei pazienti che hanno ricevuto chemioterapia (16,8 vs 13,3 mesi, $p=0,03$) con un aumento complessivo della sopravvivenza a 5 anni del 6%. Tra gli studi a favore del trattamento neoadiuvante ritroviamo ancora il MAGIC¹⁴ e l'ACCORD07¹⁵ che hanno arruolato una significativa percentuale di pazienti con tumore cardiaco: le analisi di sottogruppo hanno dimostrato come il maggior beneficio derivante dall'impiego del trattamento perioperatorio sia più evidente nelle neoplasie prossimali rispetto a quelle distali. Gli studi successivi, già in precedenza citati, hanno invece cercato di definire il regime di riferimento da impiegare nella strategia perioperatoria. Lo studio UK MRC OE05, che ha arruolato esclusivamente pazienti con adenocarcinoma esofageo o cardiaco, ha dimostrato l'equivalenza tra 4 cicli di ECX rispetto a due cicli di CF¹⁷.

Lo studio FLOT-4 nel quale il 56% dei pazienti arruolati presentava una neoplasia cardiaca, ha dimostrato la superiorità in termini di OS del regime sperimentale quando confrontato con il regime ECX con un buon profilo di tollerabilità.¹⁶ Per quanto riguarda il trattamento combinato chemio radioterapico neoadiuvante, lo studio POET²⁰ ha evidenziato un trend positivo per la chemio radioterapia preoperatoria rispetto alla sola chemioterapia neoadiuvante (sopravvivenza a 3 anni: 47,7% vs 27%, $p=0,07$; pCR:16%

vs 2%) anche ad un recente update a 7 anni,²¹ nonostante tale studio sia stato interrotto precocemente e non sia stata raggiunta la significatività statistica. Anche nello studio CROSS,²² che ha utilizzato uno schema settimanale a base di carboplatino e paclitaxel associato a RT (41,5 Gy), la chemio radioterapia ha mostrato un vantaggio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza mediana rispetto alla sola chirurgia. Tali risultati sono stati recentemente confermati ad un follow-up di 5 anni.²³ Deve essere tuttavia sottolineato che lo studio ha arruolato sia tumori squamosi dell'esofago sia adenocarcinomi della giunzione gastroesofagea e che il beneficio maggiore è stato osservato soprattutto per le forme squamose. Di contro, negli adenocarcinomi gastroesofagei il beneficio conseguibile con tale approccio non appare dissimile da quello che è possibile ottenere con la sola chemioterapia perioperatoria. Con queste precisazioni ed in attesa dei risultati degli studi attualmente in corso, l'approccio integrato chemio radioterapico preoperatorio può essere considerato come una delle opzioni disponibili nel trattamento delle neoplasie cardiaci localmente avanzate operabili, soprattutto se di tipo Siewert I.

Malattia localmente avanzata inoperabile e metastatica

Il trattamento del carcinoma gastrico avanzato è rappresentato dalla chemioterapia, che ha dimostrato un vantaggio significativo in sopravvivenza globale rispetto alla migliore terapia di supporto (BSC).²⁴ Per quanto riguarda gli schemi chemioterapici utilizzati, è noto che la polichemioterapia determina un vantaggio maggiore rispetto alla monochemioterapia e che vi è una equivalenza tra oxaliplatino e cisplatino e tra 5-Fluorouracile e capecitabina²⁴: pertanto, attualmente, i regimi a due farmaci comprendenti composti del platino (cisplatino/oxaliplatino) e fluoropirimidine (5-fluorouracile/capecitabina) rappresentano i regimi di riferimento, con una sopravvivenza mediana che si attesta intorno ai 10-11 mesi. L'impiego di schemi contenenti tre farmaci (ECX, EOX, DCF, FLOT) appare caratterizzato da una maggiore efficacia, soprattutto in termini di risposte obiettive rispetto alle combinazioni con platino-derivati e fluoropirimidine: tuttavia il modesto guadagno, ottenuto in termini di sopravvivenza, si associa ad una maggiore tossicità ematologica e gastrointestinale.²⁵⁻²⁷ Pertanto la preferenza per una tripletta appare razionale nella malattia localmente avanzata non operabile o nei pazienti sintomatici per un elevato carico tumorale, condizioni in cui la scelta di regimi più attivi in grado di ottenere una maggiore citoriduzione appare giustificata²⁸. Regimi contenenti irinotecano come il FOLFIRI rappresentano un'opzione terapeutica per i pazienti non eleggibili per schemi contenenti cisplatino.²⁹

L'impiego di farmaci a bersaglio molecolare ha, ad oggi, prodotto risultati modesti. Il recettore HER-2 rappresenta sicuramente il target molecolare più studiato: espresso in circa il 20% dei tumori gastrici, soprattutto prossimali e con istotipo intestinale, rappresenta un fattore predittivo positivo per la terapia con trastuzumab. Lo studio registrativo ToGA³⁰ ha dimostrato, infatti, che l'aggiunta di trastuzumab al trattamento chemioterapico standard (cisplatino e fluorouracile) determina un vantaggio in termini di sopravvivenza di 2,7 mesi (13,8 vs 11,1 mesi) rispetto al braccio chemioterapico di controllo. Tale beneficio è più consistente se si considera il sottogruppo di pazienti con elevata espressione del recettore rappresentato dai pazienti con immunoistochimica positiva (HER2+++), o con immunoistochimica dubbia ed amplificazione di HER2

(HER2++/FISHpositivi): in questo sottogruppo il beneficio derivante dall'aggiunta dell'anticorpo si è attestato sui 4,2 mesi.

Nessun altro farmaco anti-HER2 ha evidenziato attività nei tumori gastrici e/o cardiaci in fase avanzata.

Lo studio JACOB ha mostrato che l'aggiunta del pertuzumab non migliora in modo significativo l'efficacia del regime CF/trastuzumab quale trattamento di prima linea dei pazienti HER-2 positivi con malattia metastatica³¹. Analogamente l'aggiunta del lapatinib al trattamento con capecitabina e oxaliplatino nei pazienti HER-2 positivi (studio LOGiC)³² non ha mostrato benefici statisticamente significativi in termini di OS (12,2 vs 10,5 mesi; $p=0,3492$).

Gli anticorpi monoclonali anti-EGFR, cetuximab (studio EXPAND)³³ e panitumumab (studio REAL3)³⁴ non hanno evidenziato in studi di fase III un vantaggio in combinazione con la chemioterapia nel trattamento di prima linea del tumore dello stomaco. Analoghi risultati negativi sono stati registrati con l'impiego di anticorpi anti-MET quali rilotumumab (studio RILOMET-1) e onartuzumab.^{35,36}

Per quanto riguarda l'angiogenesi, il bevacizumab, anticorpo monoclonale anti-VEGFA, non ha dimostrato di migliorare in maniera statisticamente significativa la sopravvivenza globale dei pazienti con malattia metastatica non pretrattati rispetto alla chemioterapia da sola.³⁷

Recentemente sono stati presentati i risultati del trial di fase III RAINFALL che ha valutato l'impatto dell'aggiunta alla chemioterapia del ramucirumab, un anticorpo monoclonale diretto contro il VEGFR2: sebbene l'obiettivo primario rappresentato dalla sopravvivenza libera da progressione sia stato raggiunto, la differenza appare di scarsa rilevanza clinica: CF/X + Ram: 5.72 mesi; CF/X: 5.39 mesi; HR 0.75; $p.011$. Inoltre nessuna differenza significativa è stata osservata in termini di sopravvivenza globale, endpoint secondario dello studio (HR 0.96)³⁸.

Il 40-50% circa dei pazienti in progressione dopo una prima linea di trattamento sono eleggibili per una terapia di seconda linea. I migliori risultati in questo setting sono stati ottenuti con l'utilizzo del ramucirumab: sia in monoterapia (studio REGARD)³⁹ che in combinazione con il paclitaxel settimanale (studio RAINBOW)⁴⁰, la terapia antiangiogenetica ha mostrato una superiore efficacia rispetto al braccio di controllo in termini di sopravvivenza globale; in particolare, la combinazione di ramucirumab e paclitaxel ha mostrato un vantaggio in sopravvivenza di 2,3 mesi rispetto al solo paclitaxel. Pertanto, alla luce di questi risultati, l'impiego del ramucirumab da solo o in associazione al paclitaxel rappresenta l'opzione terapeutica di riferimento al momento della progressione nei pazienti con performance status 0-1.

Non vi è invece allo stato evidenza che nei pazienti con tumore HER2 positivo in progressione dopo chemioterapia e trastuzumab l'ulteriore impiego di farmaci anti-HER2 produca alcun beneficio rispetto alla chemioterapia da sola: vanno in tale direzione i risultati dello studio GATSBY che hanno dimostrato l'assenza di superiorità del TDM-1 rispetto alla chemioterapia.⁴¹ Promettenti appaiono i risultati preliminari dell'immunoterapia osservati con l'impiego di inibitori del checkpoint immunologico quali il pembrolizumab e il nivolumab in pazienti in progressione dopo più linee di chemioterapia:^{42,43} studi di fase III sono attualmente in corso per valutare il ruolo di questi agenti in prima linea. Nel setting dei pazienti in progressione dopo differenti

linee di chemioterapia, recentemente sono stati presentati i risultati dello studio TAGS che ha dimostrato una superiore efficacia in termini di OS della Trifluridina/tipiracil rispetto alla sola terapia di supporto con una sopravvivenza mediana di 5.7 mesi nel braccio sperimentale e di 3.6 mesi in quello di controllo (HR 0.69).⁴⁴

In conclusione sebbene il trattamento del tumore gastrico e cardiale in fase avanzata continui a produrre risultati ancora modesti, l'ultimo decennio ha indiscutibilmente fatto registrare un avanzamento delle nostre strategie terapeutiche attraverso la possibilità di selezionare il trattamento in funzione dello stato di HER-2 e la definizione di un "continuum of care" con l'identificazione di una terapia di seconda linea standard rappresentata dal ramucirumab da solo o in associazione al paclitaxel.

BIBLIOGRAFIA

- Correa P, Piazuelo MB, Camargo MC. Etiopathogenesis of gastric cancer. *Scand J Surg* 2006;95:218-24.
- World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research, 2007;265-70.
- Fitzgerald RC, Caldas C. Familial gastric cancer – clinical management. *Best Pract Res Gastroenterol* 2006;20:735-43.
- Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999; 36:873-80.
- Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:825-31.
- Songun I, Putter H, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1 D2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:439-49.
- Sasako M, Dakuramoto S, Katai H, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II-III gastric cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(33):4387-93.
- Bang YI, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2012;379:315-21.
- ASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group. Benefit of Adjuvant Chemotherapy for Resectable Gastric Cancer: A Meta-analysis. *JAMA* 2010;303:1729-37.
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-30.
- Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012; 30(19):2327-33.
- Lee J, Lim DH, Kim S, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: The ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2012; 30:268-73.
- Verheij M, Jansen EPM, Cats A, et al. A multicenter randomized phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy in resectable gastric cancer: First results from the CRITICS study. *J Clin Oncol* 2016;34 (Suppl.; Abstr 4000).
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
- Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: a FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-21.
- Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 Apr 10.
- Alderson D, Cunningham D, Nankivell M et al. Neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine followed by resection in patients with oesophageal adenocarcinoma (UK MRC OE05): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):1249-1260.
- Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;359:1727-33.
- Allum WH, Stenning SP, et al. Long term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:5062-7.

20. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; 27(6):851-6.
21. Stahl M, Walz MK, Riera-Knorrenschild J, et al. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the esophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial. *Eur J Cancer*. 2017 Aug;81:183-190.
22. Van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. CROSS Group. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366(22):2074-84.
23. Shapiro J, van Lanschot JJ, Hulshof MC, et al. CROSS study group. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for esophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1090-8.
24. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Aug 29;8: CD 004064 meta analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006;24:2903-9.
25. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358:36-46.
26. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. V325 Study Group. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24(31):4991-7.
27. Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophago-gastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol*. 2008 Nov;19(11):1882-7.
28. Laterza MM, Pompella L, Petrillo A et al. Efficacy of a triplet and doublet-based chemotherapy as first-line therapy in patients with HER2-negative metastatic gastric cancer: a retrospective analysis from the clinical practice. *Med Oncol*. 2017 Oct 17;34(11):186.
29. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol*. 2014 Nov 1;32(31):3520-6.
30. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:687-97.
31. Tabernero J, Hoff PM, Shen L, et al: Pertuzumab+trastuzumab+chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer: Final analysis of a Phase III study (JACOB). Abstract 6160. 2017 ESMO Congress.
32. Hecht JR, Bang YJ, Qin SK, et al. Lapatinib combination with capecitabine plus oxaliplatin in HER2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal or gastro-oesophageal adenocarcinoma: TRIO-013/LOGIC. A randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2016;34:443-51.
33. Lordick F, Kang YK, Chung HC, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EX PAND): a randomised open-label phase II study. *Lancet Oncol* 2013; 14:490-9.
34. Waddell IT, Chau I, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL 3): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;4:481-9.
35. Catenacci D, Tebbutt NC, Davidenko I, et al. Rilotumumab plus epirubicin, cisplatin, and capecitabine as first-line therapy in advanced MET-positive gastric or gastro-oesophageal junction cancer (RILOMET-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Nov;18(11):1467-1482.
36. Shah MA, Bang YJ, Lordick F, et al. Effect of Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With or Without Onartuzumab in HER2-Negative, MET-Positive Gastroesophageal Adenocarcinoma: The MET Gastric Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2017 May 1;3(5):620-627.
37. Ohtsu A, Shah MA, van Cutsem E, et al. Bevacizumab combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011; 30:3968-76.
38. Fuchs CS, Shitara K, Di Bartolomeo M, et al. RAINFALL: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of cisplatin (Cis) plus capecitabine (Cape) or 5FU with or without ramucirumab (RAM) as first-line therapy in patients with metastatic gastric or gastro-oesophageal junction (G-GEJ) adenocarcinoma. 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium.
39. Fuchs CS, Tomaek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicenter, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;383:31-9.
40. Wilke H, Muro K, van Cutsem E, et al. RAINBOW Study Group. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(11):1224-35.
41. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, et al. Trastuzumabemtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol* 2017;18(5):640-53.

42. Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Dec 2;390(10111):2461-2471.
43. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol*. 2018 Mar15.
44. Shitara K, Doi T, Dvorkin M et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Nov;19(11):1437-1448

Testa e collo

Marco Merlano e AIRTUM Working Group

Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle di Cuneo, Ospedale di insegnamento
merlano.m@ospedale.cuneo.it

TESTA E COLLO	
Incidenza	Nel 2019 sono attesi 9.300 nuovi casi di tumore del testa-collo, 7.000 tra gli uomini e 2.300 tra le donne.
Mortalità	Nel 2016 sono stati 3.216 i decessi per tumori del testa-collo (labbra, cavità orale e faringe; dati ISTAT), 2.228 negli uomini e 988 nelle donne.
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni nei tumori del testa-collo in Italia è pari al 57%.
Sopravvivenza a 10 anni	La sopravvivenza a 10 anni dei pazienti con tumore del testa-collo in Italia è pari al 48%.
Fattori di rischio	
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti. Per ulteriori approfondimenti consultare <i>Linee Guida AIOM</i> nel sito www.aiom.it
Trattamento	

Il distretto testa-collo raccoglie un gruppo di neoplasie di varie sedi anatomiche (lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe NAS, laringe) accomunate dall'epitelio di tipo squamoso e dalla condivisione di alcuni fattori di rischio oncologico (ad esempio, fumo e alcol).

Nel presente rapporto sono indicati con la dizione tumori della testa e del collo le neoplasie delle vie aerodigestive superiori, VADS, che non includono i tumori delle ghiandole salivari, quelli dei seni nasali e paranasali.

Fattori di rischio

L'alcol e il tabacco sono i due più importanti fattori di rischio per i tumori della testa e del collo, in particolare per i tumori del cavo orale, dell'orofaringe, dell'ipofaringe e della laringe.¹⁻⁴

Almeno il 75% dei tumori della testa e del collo è causato dal tabacco e dall'alcol.⁵ Le persone che usano sia il tabacco sia l'alcol sono a maggior rischio di svi-

luppare questi tumori rispetto alle persone che usano uno solo dei due fattori.⁵⁻⁷

Le infezioni da tipi cancerogeni di *Papilloma virus* umano (HPV), soprattutto HPV-16, sono un fattore di rischio per alcuni tipi di tumori della testa e del collo, in particolare i tumori dell'orofaringe che coinvolgono le tonsille o la base della lingua.⁸⁻¹⁰ L'esposizione professionale alle polveri di legno è un fattore di rischio per il cancro rinofaringeo.^{11,12}

Incidenza

Sono 9.300 i nuovi casi di tumori alle vie aerodigestive superiori (VADS) attesi nel 2019 (7.000 negli uomini e 2.300 nelle donne).^{Tabella 5}

La possibilità di sviluppare un tumore alle VADS nell'arco della vita è pari a 1/46 negli uomini e 1/197 nelle donne.^{Tabella 4}

In Italia la distribuzione del tumore è -18% negli uomini al Centro e -15% al Sud; nelle donne è -24% al Centro e -29% al Sud.^{Tabella 16}

Mortalità

Nel 2016 i decessi per il tumore alle VADS in Italia sono stati 3.216 (2.228 negli uomini e 988 nelle donne) (ISTAT 2016).^{Tabella 8}

La possibilità di morire a causa di un tumore alle VADS in Italia è pari a 1/95 negli uomini e 1/447 nelle donne.^{Tabella 11}

La mortalità per tumore in Italia negli uomini è -26% al Centro e -3% al Sud e nelle donne è -19% al Centro e -22% al Sud.^{Tabella 18}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni nei tumori del testa-collo in Italia è pari al 57%.^{Figura 6} La probabilità di sopravvivere a 5 anni dalla diagnosi, essendo vissuti il primo anno, è pari a 68% negli uomini e 74% nelle donne, mentre la probabilità di sopravvivere essendo sopravvissuti al 5° anno dalla diagnosi sale al 79,9% negli uomini e all'87,3% nelle donne.¹³ La sopravvivenza a 5 anni, per gli uomini, non mostra differenze per area geografica; per le donne, si evidenziano livelli inferiori al Centro: Nord Italia (59%), Centro (54%) e Sud (57%).

La sopravvivenza a 10 anni dei pazienti con tumore del testa-collo in Italia è pari al 48%.

Prevalenza

In Italia sono circa 57.200 le persone con pregressa diagnosi di tumore alle VADS.^{Tabella 23}

Diagnosi precoce

La diagnosi precoce gioca un ruolo importante nei risultati a distanza del trattamento. Infatti, le neoplasie identificate in fasi precoci e soprattutto senza interessamento linfonodale hanno tassi di guarigione che vanno dal 75 al 100% dei casi. La diagnosi precoce è teoricamente semplice in questa patologia nella quale il tumore è frequentemente identificabile alla sola visita otorinolaringoiatrica e in cui i fattori di rischio maggiori (fumo e alcol) sono responsabili della grande maggioranza dei casi. Quest'ultimo aspetto rende facile l'identificazione delle categorie a rischio e l'indirizzo

mirato di campagne di screening. Le difficoltà sono legate alla scarsa recettività della popolazione target e alla relativa rarità della malattia.

Da alcuni anni comunque, l'Associazione Italiana di Oncologia Cervico-Cefalica (AIOCC) ha patrocinato campagne di sensibilizzazione che coinvolgono a rotazione le principali città italiane.

Terapia

Diagnosi e stadiazione sono indispensabili per definire la strategia terapeutica.

La diagnosi richiede l'esame istologico di lesioni sospette identificate in genere durante una visita specialistica otorinolaringoiatrica o maxillo-facciale. Più raramente a seguito della comparsa di una adenopatia laterocervicale.

La stadiazione richiede la pan-endoscopia della regione, per il rischio di seconda neoplasia sincrona, e la valutazione strumentale con TAC o RMN. La PET non è indicata nella stadiazione iniziale della malattia ma può essere utile in situazioni particolari, per esempio per escludere la presenza di metastasi o di secondi tumori in altre sedi quando ve ne sia il sospetto. Quindi il suo utilizzo, anche in considerazione del costo, deve essere deciso caso per caso. In genere può essere indicata in presenza di interessamento linfonodale massivo esteso fino alla base del collo (livelli IV e V).

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

I tumori della testa e del collo, sulla base dello stadio di malattia, possono essere divisi in due grandi gruppi, che hanno prognosi e terapia differenti. Inoltre, una trattazione a parte meritano la preservazione d'organo e i tumori a genesi virale (HPV, EBV). Il primo gruppo è rappresentato dalla malattia iniziale, stadio I e II, ovvero senza interessamento linfonodale e con massa principale ancora contenuta, generalmente meno di 4 cm di diametro massimo e senza estensione a più sottosedì. Ha prognosi favorevole, con tassi di sopravvivenza a 5 anni che possono variare fra l'80 e il 100%.¹⁶ Può essere trattata sia con chirurgia sia con radioterapia e la scelta può variare di caso in caso sulla base di numerosi fattori fra cui la sede della malattia e le preferenze del paziente. Di regola, l'associazione di chirurgia e radioterapia non è indicata. Questi casi, per quanto a prognosi favorevole, devono comunque essere monitorati nel tempo per il rischio di seconda neoplasia principalmente nel testa e nel collo o nel polmone.¹⁶ Quando la malattia si diagnostica in fase avanzata, stadio III-IV, la prognosi peggiora drasticamente, con tassi di sopravvivenza a 5 anni che complessivamente si collocano intorno al 40%.¹⁷ Di fatto, la differenza fra i due gruppi è data dall'assenza di interessamento linfonodale (stadio I e II) o dalla presenza di linfonodi metastatici (stadio III e IV).

Purtroppo la maggior parte dei tumori della testa e del collo si diagnostica in fase avanzata. Questi casi devono essere affrontati nell'ambito di team multidisciplinari prima di qualunque atto terapeutico. Numerose pubblicazioni dimostrano che i pazienti il cui trattamento è deciso e impostato nell'ambito di un gruppo multidisciplinare hanno una prognosi significativamente superiore rispetto ai pazienti trattati dal singolo specialista.¹⁸

Il trattamento di scelta dei tumori localmente avanzati può comprendere la chi-

rurgia e/o la chemioterapia, mentre il trattamento radioterapico è di regola sempre indicato, o come alternativo alla chirurgia o come adiuvante alla stessa.

La definizione di malattia non operabile si basa sulle seguenti situazioni: controindicazioni mediche all'intervento chirurgico, controindicazioni tecniche all'intervento chirurgico (i casi veramente non resecabili) e situazioni in cui il beneficio clinico non giustifica i costi estetici e funzionali della demolizione chirurgica.¹⁹ Nei casi in cui la possibilità di cura sia sovrapponibile con le diverse metodiche disponibili, chirurgiche o non chirurgiche, il desiderio del paziente diventa l'unica modalità di scelta fra le stesse. La chemioterapia è indicata in associazione alla radioterapia adiuvante quando l'intervento chirurgico non sia stato radicale (margini di resezione infiltrati o troppo vicini ai limiti della neoplasia) o quando i linfonodi metastatici presentino rottura capsulare. È invece sempre indicata in associazione alla radioterapia nei casi in stadio III o IV quando il trattamento esclude la chirurgia.

Il farmaco chemioterapico da utilizzare in combinazione con la radioterapia è il cisplatino. Non ci sono evidenze che aggiungere un secondo farmaco durante il trattamento concomitante chemioradioterapico migliori i risultati. In situazioni particolari e comunque mai quando il trattamento combinato sia adiuvante ad una precedente chirurgia, la chemioterapia può precedere il trattamento radiante (chemioterapia neoadiuvante). In questo caso il regime di riferimento è la combinazione di cisplatino, fluorouracile e docetaxel.²⁰

Anche il cetuximab, un farmaco a bersaglio molecolare, può essere utilizzato in combinazione con la radioterapia nei casi non chirurgici.²¹ Non esistono studi di confronto diretto fra cetuximab e cisplatino nei tumori in stadio III-IV non HPV positivi ma mentre il beneficio del cisplatino è confermato da molti studi e metanalisi, quello del cetuximab è dimostrato in un solo studio clinico. Per questo motivo il cetuximab dovrebbe essere considerato principalmente nei casi in cui il trattamento chemioradioterapico potrebbe non essere tollerato dal paziente con conseguente rischio per il risultato finale.

Preservazione d'organo

Per preservazione d'organo s'intende il trattamento non chirurgico di un tumore operabile, allo scopo di limitare i danni cosmetici e funzionali legati alla chirurgia demolitiva. Si applica principalmente, ma non solo, ai tumori della laringe.

I trattamenti utilizzabili sono sempre una combinazione di chemioterapia e radioterapia. Si può utilizzare la chemioterapia neoadiuvante con cisplatino, fluorouracile e taxotere seguita da radioterapia.²² La chemioradioterapia concomitante con cisplatino è un'altra metodica utilizzabile. Tuttavia, l'analisi a 10 anni dello studio RTOG 91-11 ha mostrato un rischio di morte più elevato rispetto al trattamento neoadiuvante.²³ In alternativa può essere utilizzata la chemioradioterapia alternata²² che è gravata da una minore tossicità rispetto alle due precedenti. Purtroppo quest'ultima metodica richiede una stretta interazione fra radioterapista e oncologo medico ed è difficilmente organizzabile nella pratica clinica di tutti i giorni.

Tumori a genesi virale

Due tipologie di tumori della testa e del collo sono a genesi virale.

Il primo è il tumore indifferenziato del rinofaringe, chiamato in passato linfoc-

pitelioma o tumore di Schmincke. È un tumore che si sviluppa nel rinofaringe ed è collegato al virus di Epstein-Barr (EBV). Si distingue dagli altri carcinomi squamosi per una spiccata aggressività sistemica. È infatti il tumore con la più alta tendenza a dare metastasi in altri organi. La sua presenza è associata alla dimostrazione del DNA virale nel sangue e le variazioni del DNA circolante sono indicatori precoci di risposta ai trattamenti e di recidiva di malattia. Il trattamento di elezione è la chemioradioterapia basata sull'uso del cisplatino. Non è ancora chiaro se aggiungere chemioterapia adiuvante o neoadiuvante possa migliorare la prognosi.

Il secondo tipo è il tumore squamoso della tonsilla o della base lingua p16 positivo che è associato all'infezione da *Papilloma virus* umano (HPV). Questa neoplasia colpisce soggetti giovani e non esposti ai classici fattori di rischio (fumo e/o alcol). È caratterizzata da un rapido interessamento linfonodale, ma anche da minori danni genetici, cosa che la rende particolarmente sensibile a chemioterapia e radioterapia. Infatti la prognosi dei tumori orofaringei HPV positivi è decisamente migliore rispetto alle forme HPV negative. Mantiene però la stessa capacità di dare metastasi a distanza del tumore HPV negativo, anche se in tempi più lunghi. Una particolarità delle forme metastatizzate è la mancanza di organi bersaglio preferiti: sono possibili metastasi in ogni organo e/o apparato.²⁴

La migliore prognosi ha indotto a condurre studi per valutare se è possibile deintensificare il trattamento in questi casi. Purtroppo due studi recentemente presentati e che hanno coinvolto 1.183 casi non sono riusciti a dimostrare che è possibile ridurre l'intensità del trattamento senza diminuire l'efficacia della terapia^{25,26}. Ad oggi quindi, queste forme devono essere trattate come le forme HPV negative. Tuttavia, vista l'alta sensibilità a chemio e radioterapia, i trattamenti non chirurgici sono in genere preferibili.

Malattia recidivata e/o metastatica

In alcuni casi è possibile trattare la recidiva con chirurgia di salvataggio, ottenendo ancora il controllo del tumore. Più raramente anche la re-irradiazione può ottenere ottimi risultati. Anche la resezione di una eventuale metastasi polmonare singola può ottenere il controllo della malattia. Nella maggioranza dei casi però la recidiva può essere trattata solo a scopo palliativo, con chemioterapia, al fine di prolungare la sopravvivenza e mantenere un'accettabile qualità di vita. Il trattamento migliore in questo caso è l'associazione di cisplatino e fluorouracile con il cetuximab.²⁷

L'immunoterapia nei tumori della testa e del collo ha mostrato di poter essere attiva in una certa quota di pazienti dopo l'uso della chemioterapia palliativa.

Inoltre sembra che anche nei tumori della testa e collo si possa contare su una quota minima, ma costante, di lungo-sopravvivenenti.^{28,29} In ogni caso, i risultati attuali dell'immunoterapia dei tumori della testa e collo sono decisamente inferiori a quanto è stato osservato nei tumori del polmone e nel melanoma.

Tuttavia, essendo l'unica terapia ad aver dimostrato fino ad oggi di essere capace di migliorare la sopravvivenza nei pazienti dopo la prima linea di trattamento, l'immunoterapia con inibitori dei check-point è stata approvata dalla FDA negli Stati Uniti dall'EMA in Europa, in pazienti con malattia recidivata e/o metastatica, dopo fallimento di una precedente terapia palliativa.

Inoltre, durante il congresso 2018 della società europea di oncologia medica è stato presentato uno studio di confronto fra la sola immunoterapia o la combinazione di immunoterapia e chemioterapia verso il trattamento standard di cisplatino, fluorouracile e cetuximab in pazienti non precedentemente trattati per la malattia recidivata o metastatica.

Benché i dati siano ancora incompleti, la sola immunoterapia è risultata superiore al trattamento standard almeno in un sottogruppo consistente di pazienti.³⁰ Sulla base di questo risultato, non c'è dubbio che l'immunoterapia verrà approvata dalle autorità regolatorie europee e americane come prima linea di trattamento almeno in un sottogruppo di pazienti recidivati o metastatici.

BIBLIOGRAFIA

- Gandini S, Botteri E, Iodice S, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *International Journal of Cancer* 2008; 122 (1):155-64.
- Hashibe M, Boffetta P, Zaridze D, et al. Evidence for an important role of alcohol- and aldehyde-metabolizing genes in cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2006; 15 (4):696-703.
- Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Journal of the National Cancer Institute* 2007; 99 (10):777-89.
- Boffetta P, Hecht S, Gray N, et al. Smokeless tobacco and cancer. *The Lancet Oncology* 2008; 9 (7):667-75.
- Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Research* 1988; 48 (11):3282-7.
- Tuyns AJ, Estève J, Raymond L, et al. Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). *International Journal of Cancer* 1988; 41 (4):483-91.
- Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2009; 18 (2):541-50.
- Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29 (32):4294-301.
- Adelstein DJ, Ridge JA, Gillison ML, et al. Head and neck squamous cell cancer and the human papillomavirus: summary of a National Cancer Institute State of the Science Meeting, November 9-10, 2008, Washington, D.C. *Head and Neck* 2009; 31 (11):1393-422.
- Gillison ML, D'Souza G, Westra W, et al. Distinct risk factors profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type-16 negative head and neck cancers. *Journal of the National Cancer Institute* 2008; 100 (6):407-20.
- Yu MC, Yuan JM. Nasopharyngeal Cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr., eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2006.
- Yu MC, Yuan JM. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Seminars in Cancer Biology* 2002; 12 (6):421-9.
- AIOM AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2015. Intermedia Editore, Brescia 2015.
- AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. Italian cancer figures, report 2014: Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6 Suppl. 1):1-144.
- Singh D, Sahoo S, Gupta V, et al. Latest advancements in imaging of oral and maxillofacial neoplasm: A comprehensive review. *J Oral Maxillofacial Radiology* 2013; 1:37-42.
- Khuri FR, Lee JJ, Lippman SM, et al. Randomized phase III trial of low-dose isotretinoin for prevention of second primary tumors in stage I and II head and neck cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98 (7):441-50.
- Gleich LL, Collins CM, Gartside PS, et al. Therapeutic decision making in stages III and IV head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 2003; 129 (1):26-35.
- Friedland PL, Bozic B, Dewar J, et al. Impact of multidisciplinary team management in head and neck cancer patients. *British J Cancer* 2011; 104: 1246-8.
- Yousem DM, Gad K, Tufano RP. Resectability issues with head and neck cancer. *Am J Neuroradiol* 2006; 27:2024-36.
- Vermorken JB, Remenar E, van Harpen C, et al. Cisplatin fluorouracil and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:1695-704.

21. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010; 11:21-8.
22. Lefebvre JL, Rolland F, Tesselaar M, et al. Phase 3 randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs alternating chemotherapy and radiotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:142-52.
23. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31 (7):845-52.
24. Huang SH, Perez-Ordóñez B, Liu FF, et al. Atypical clinical behaviour of p16 confirmed HPV related oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with radical radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2012; 82:276-83.
25. Mehanna H, Robinson M, Hartley A et al "Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open label randomized controlled phase 3 trial" *Lancet* 2019;393:51-60
26. Gillison ML, Trotti AM, Harris J et al "Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer [NRG oncology RTOG 1016]: a randomized, multicenter, non inferiority trial. *Lancet* 2019:393:40-50.
27. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:1116-27.
28. Economopoulou P, Kotsantis I, Psyrris A. The promise of immunotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: combinatorial immunotherapy approaches. *ESMO Open* 2017;1:e000122. doi:10.1136/esmoopen-2016-000122.
29. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J et al: Nivolumab for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016; 375:1856-1867.
30. Bartness B, Harrington KJ, Greil R et al "KeyNote-048: Phase III study of first-line pembrolizumab (P) for recurrent metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *ESMO* 2018, LBA8.

Testicolo

Giovanni Rosti¹, Paolo Pedrazzoli² e AIRTUM Working Group

¹Oncologia Medica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia - rosti.giovanni@gmail.com

²Oncologia Medica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia - p.pedrazzoli@smatteo.pv.it

TESTICOLO	
Incidenza	Nel 2019 sono attese 2.200 nuove diagnosi.
Mortalità	0,1% di tutte le morti per neoplasia.
Sopravvivenza a 5 anni	Globalmente circa del 91%, con valori del 98-99% nel primo stadio clinico.
Sopravvivenza a 10 anni	Dato non disponibile.
Fattori di rischio	Criptorchidismo, forme famigliari, popolazioni particolari (ad esempio, Maori).
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti. Per ulteriori approfondimenti consultare <i>Linee Guida AIOM</i> nel sito www.aiom.it
Trattamento	

Fattori di rischio

Le neoplasie testicolari sono classicamente suddivise in **germinali** (forme *seminomatose* e *non seminomatose*) e **non germinali** (di derivazione dallo stroma specializzato), oltre ad una ristretta categoria di forme miste.

Neoplasie germinali

Le aree centrali europee (Svizzera, Germania, Danimarca e Ungheria) e settentrionali (Norvegia) costituiscono i territori a più alta incidenza nel mondo (8-13x100.000), insieme alle popolazioni Maori in Australia (unica popolazione non europea ad alta incidenza). Una bassa incidenza si riscontra in Africa, Asia e Caraibi (2x100.000).¹ L'incidenza di queste forme, estremamente eterogenee per biologia, morfologia e comportamento clinico, interessa tutto l'arco della vita incluso il periodo neonatale, aumenta durante la pubertà con un picco in III-IV decade di vita e presenta un ulteriore piccolo incremento nelle ultime decadi. Le curve d'incidenza per età hanno un andamento simile per le forme seminomatose e non seminomatose, con queste ultime che precedono di circa 10 anni le prime. In Europa, nelle aree a più alto rischio, l'incremento d'incidenza rilevato per tutto il '900 ha avuto un'interruzione nelle coorti di maschi nati durante la II guerra mondiale (definito *birth cohort*). Il motivo di tale fenomeno non ha trovato una spiegazione precisa, ma documenta una presenza non costante (nella storia recente) dei fattori di rischio, un processo cancerogenetico strettamente dipendente dalla presenza di rischi individuali e ambientali e una propensione ad ammalare acquisita precocemente nel corso della vita. La premessa che ha sempre guidato lo studio dei rischi delle neoplasie germinali è che la malattia inizia in età fetale e consiste nella differenziazione anomala della popolazione cellulare primordiale per effetto di condizioni anomale già presenti nel periodo prenatale.

Le condizioni di rischio maggiore per questo tipo di tumori sono state da tempo identificate nella predisposizione genetica, nel criptorchidismo, che presenta un rischio relativo (RR) di 5-10 volte (per entrambi i testicoli) e nell'ipo/atrofia che aggrava ulteriormente il rischio in queste condizioni. Possibile, ma più sfumata, l'associazione con l'ipospadia (in un quadro sindromico di disgenesia gonadica) e con l'ernia inguinale.² Evidenze di rischio sono state riscontrate attraverso studi caso/controllo con basso peso alla nascita e prematurità, altri fattori minori riguardano l'ultimogenitura (ultimi fratelli in ordine di nascita), l'età della madre al parto, l'ittero neonatale e la placenta ritenuta.³

Il rischio di insorgenza di neoplasie germinali è aumentato nei maschi sterili o sub-fertili probabilmente attraverso fattori comuni coinvolti sia nell'infertilità sia nella cancerogenesi. Non sono segnalate forti evidenze di rischi in età adulta: possibile tuttavia un ruolo da parte dell'ipoattività fisica, del livello socio-economico (alto). Un ruolo di alto rischio sembra essere giocato dall'immunodepressione esogena o iatrogena mentre non ci sono evidenze nei confronti di esposizioni occupazionali. Il ruolo degli estrogeni endogeni materni sullo sviluppo degli embrioni e sul rischio di tumori germinali, sostenuto per molti anni, è oggi sostanzialmente abbandonato e l'attenzione è concentrata sull'esposizione materna "ambientale" (le cosiddette *everyday living conditions*) ad estrogeni e anti-androgeni,⁴ anche se con evidenze al momento deboli. Non sono state registrate differenze tra rischi verso forme seminomatose e non seminomatose, a conferma della probabile azione degli stessi fattori cancerogenetici.

Le neoplasie germinali presentano una forte e specifica associazione con la cosiddetta *intratubular germ-cell neoplasia unclassified* (IGCNU) oggi ridefinita come GCNIS (*germ cell neoplasia in situ*) e la prevalenza di questa lesione nella popolazione costituisce un preciso indice di rischio cumulativo (probabilità di insorgenza di un

tumore germinale). La GCNIS è solitamente presente in concomitanza di un tumore germinale seminomatoso (85% dei casi) e non regredisce spontaneamente; essa è presente nel 2-4% dei criptorchidi adulti (vs lo 0,5% dei criptorchidi bambini) e nel 6-25% dei maschi con alterazione del genoma sessuale con cromosoma Y.⁵ La presenza di neoplasia in un testicolo aumenta di 20-50 volte il rischio di tumore controlaterale. I tumori spermatocitici, che insorgono soprattutto, ma non solo in età avanzata, non condividono l'associazione con GCNIS e non hanno genesi prenatale, derivando probabilmente da spermatogoni differenziati. Non sono note associazioni con fattori di rischio. Discusso e generalmente non accettato è il rischio derivante da pregressa microlitiasi testicolare, quadro di comunque difficile definizione (mancanza di linee guida diagnostiche e scarsa riproducibilità).

Le neoplasie non seminomatose sono costituite da numerose forme, con picchi d'incidenza in età più giovane rispetto ai seminomi, e sono caratterizzate da una predisposizione genetica e dall'indipendenza dai fattori di rischio dei seminomi, *in primis* dall'assenza di associazione con GCNIS classica, anche se sono descritte forme di tumore embrionale *in situ*. Tra queste forme si ricordano principalmente il carcinoma embrionale (picco di incidenza intorno ai 30 anni e comportamento più aggressivo rispetto al seminoma), il tumore del sacco vitellino (picchi di incidenza nella prima infanzia e nella post-pubertà) che rappresenta la forma più frequente nei bambini e negli adulti e costituisce più spesso la componente di una forma mista, essendo eccezionale in forma pura nell'adulto, il coriocarcinoma, rarissimo in forma pura, con un picco di incidenza fra i 25 e i 30 anni, presente in circa l'8% delle forme miste e più frequente nei Paesi ad alto rischio di seminomi e il teratoma, associato ad anomalie genito-urinarie congenite, con picchi di incidenza nei bambini e negli adulti e le forme miste, rare nell'infanzia e nella pubertà, che rappresentano il 25-50% delle forme non seminomatose (cosiddetto teratocarcinoma).

Neoplasie non germinali

Tra le neoplasie dello stroma gonadico specializzato si ricordano i tumori di von Leydig (3% dei tumori testicolari dell'infanzia), spesso associati a sindrome di Klinefelter e (5%) a criptorchidismo, non maligni nel 90% dei casi; i tumori di Sertoli (1% di tutti i tumori testicolari), normalmente ad insorgenza negli adulti (>45 anni), eccezionali sotto i 20 anni e a comportamento generalmente benigno.

Tra le più rare forme appartenenti ai dotti collettori si annovera infine l'adenocarcinoma della rete testis, che predomina in IV-VII decade.

Raro è infine il coinvolgimento secondario del testicolo da parte di altri tumori primitivi: nei casi documentati prevalgono le metastasi da carcinoma prostatico, polmonare, coloretale, renale e da melanoma maligno. Più frequente l'interessamento secondario in caso di linfomi non-Hodgkin e leucemie acute linfoblastiche (nel bambino).

Incidenza

Sono 2.200 i nuovi casi di tumore del testicolo attesi nel 2019.^{Tabella 5}

La possibilità di sviluppare un tumore del testicolo nell'arco della vita è pari a 1/190 negli uomini.^{Tabella 4}

In Italia la distribuzione del tumore del testicolo è -4% al Centro e -11% al Sud.^{Tabella 16}

Mortalità

La possibilità di morire a causa di un tumore del testicolo in Italia è pari a 1/3.774.^{Tabella 11} La mortalità per tumore del testicolo è rimasta invariata al Centro e Sud ma è lievemente diminuita al Nord.^{Tabella 17}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni nei tumori del testicolo in Italia è pari al 91%.^{Figura 6} La probabilità di sopravvivere a 5 anni dalla diagnosi, essendo vissuti il primo, è pari al 95%.⁶ Tra le diverse aree geografiche italiane non si osservano sostanziali differenze di sopravvivenza con valori lievemente più elevati nelle Regioni del Nord-Ovest 93%.

^{Tabella 28}

Prevalenza

In Italia sono circa 55.600 le persone con pregressa diagnosi di tumore del testicolo.^{Tabella 23}

Diagnosi

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

La diagnostica di un soggetto con ipotrofia (<12 ml) di un testicolo può presentare criticità. Quando la malattia viene diagnosticata nelle fasi iniziali (stadio I e II) le percentuali di guarigione sono di poco inferiori al 100%.⁸ In casi avanzati l'esordio può essere caratterizzato da dolore addominale lombare determinato da masse linfonodali retroperitoneali. Più raramente all'esordio può essere presente ginecomastia, in neoplasie che producono beta-HCG in quantità elevata. Eccezionalmente nel coriocarcinoma la malattia può presentare uno sviluppo rapido con coinvolgimento anche cerebrale e sintomatologia emorragica (sindrome da coriocarcinoma).

Terapia

Stadi iniziali

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

Nel caso di seminoma esistono tre possibilità terapeutiche dopo l'orchifunicolectomia: vigile attesa (chiamata anche osservazione o sorveglianza attiva), radioterapia sulle stazioni del retroperitoneo (20 Gy), chemioterapia con un ciclo di carboplatino AUC 7. Il ricorso alla radioterapia negli ultimi anni si è ridotto di molto in tutto il mondo.

Al momento attuale non vi sono indicazioni su quale sia la migliore strategia in assoluto, che va condivisa con il paziente opportunamente informato.¹⁰ Nel seminoma

stadio II A (con adenopatie fino a 2 cm) può essere suggerita la radioterapia (30 Gy) sulle stazioni paraortiche e iliache omolaterali. Nello stadio II B esistono due opzioni: la radioterapia (30 Gy) e tre cicli di PEB. Una recente metanalisi pone l'accento sulla preferenza della chemioterapia per i minori effetti collaterali a lungo termine.¹¹ La chemioterapia con il regime PEB è standard nello stadio II C.

Secondo un recente lavoro retrospettivo su oltre 2.000 pazienti, per gli stadi II A e per alcuni II B (*limited burden*) la radioterapia potrebbe essere la prima scelta. Non esistono comunque studi adeguati di confronto.¹² In caso di non seminoma stadio I, due opzioni sono considerate equivalenti: osservazione o chemioterapia con un unico ciclo di PEB.¹⁰ La somministrazione di due cicli, un tempo considerata, oggi non viene più suggerita, essendo il risultato di un solo ciclo parimenti efficace, ma con minor rischio di effetti collaterali a lungo termine. La chirurgia mediante linfoadenectomia retroperitoneale monolaterale *nerve-sparing* risulta meno indicata rispetto al passato e può essere un'opzione solo per i soggetti ad alto rischio di ripresa, ma deve essere eseguita in Centri di eccellenza. Nello stadio IS caratterizzato da marcatori tumorali elevati dopo chirurgia sul testicolo è indicato trattamento con tre cicli di PEB. Occorre valutare comunque la discesa dei marcatori considerando i tempi di dimezzamento.

Stadi avanzati

Nella malattia avanzata vengono distinti tre gruppi di pazienti con rischio diversificato per non seminomi e due fasce di rischio per seminomi.¹³ Gli elementi che vengono presi in considerazione per non seminomi sono: valori di marcatori, presenza di metastasi extrapolmonari e primitività mediastinica. Per i seminomi solo le lesioni extra-polmonari (fegato, SNC, ossa) costituiscono stadio intermedio (non esistono seminomi nella fascia *poor risk*). Nei casi a prognosi favorevole tre cicli di PEB sono lo standard (o in alternativa 4 PE per i seminomi), mentre nei casi intermedi e *poor risk* i cicli devono essere quattro con bleomicina per dodici somministrazioni.

In caso di malattia polmonare particolarmente estesa o nei rari casi di tumore primitivo del mediastino (circa l'1% di tutti i non seminomi, rarissimo come seminoma) la bleomicina può essere sostituita dall'ifosfamide (esempio PEI). La guarigione varia in base alla categoria di rischio dal 50% al 92%.

I regimi standard per la prima recidiva sono PEI (cisplatino, etoposide, ifosfamide) o VeIP (vinblastina, ifosfamide, cisplatino), o TIP (paclitaxel, ifosfamide, cisplatino) per quattro cicli (non sono disponibili al momento dati di confronto tra questi schemi). I dati del TIP in pazienti con pregressa remissione completa e altri fattori favorevoli offrono un tasso di guarigione del 65%.¹⁴

La chemioterapia ad alte dosi, che al momento non trova alcuna indicazione in prima linea, è stata largamente investigata nei tumori germinali refrattari o in ripresa. In prima ricaduta anche in assenza di studi prospettici, la terapia ad alte dosi può essere presa in considerazione. In terza linea tale strategia terapeutica è una delle opzioni più raccomandabili.¹⁰ Un recente aggiornamento dell'Indiana University conferma eccellenti risultati con quasi il 50% di disease free survival a 2 anni.¹⁵

I risultati con immunoterapici non hanno al momento mostrato beneficio particolare in pazienti multi refrattari, anche se un solo studio di fase II con pembrolizumab è stato pubblicato su 12 pazienti.¹⁶

Va ricordato il ruolo della chirurgia di salvataggio sul residuo di malattia nei non seminomi che può riguardare virtualmente ogni sede residua di malattia. Va pertanto considerata come completamento di ogni linea terapeutica in cui vi sia un residuo aggredibile.

Particolare attenzione negli anni futuri dovrà essere posta nel follow-up a lungo termine, non tanto per la ripresa di malattia neoplastica, quanto per intercettare e/o prevenire complicanze legate ai trattamenti chemioterapici attuando specifiche strategie soprattutto sugli stili di vita.¹⁷

Nel marzo 2019 AIOM in collaborazione con IGG (Italian Germ cell cancer Group) ha pubblicato i risultati di una Consensus Conference sul follow-up dei pazienti con neoplasia del testicolo sia in fase iniziale sia con malattia metastatica, cui hanno partecipato oltre 40 esperti Italiani della malattia.¹⁸

BIBLIOGRAFIA

1. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, eds. World Health Organization: Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. IARC Press, Lyon, 2004.
2. Prener A, Engholm G, Jensen OM. Genital anomalies and risk for testicular cancer in Danish men. *Epidemiology* 1996; 7:14-9.
3. Wanderas EH, Grotmol T, Fossa SD, Tretli S. Maternal health and pre-and perinatal characteristics in the aetiology of testicular cancer: a prospective population- and register-based study on Norwegian males born between 1967 and 1995. *Cancer Causes Control* 1998; 9:475-86.
4. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993; 341:1392-5.
5. Ramani P, Yeung CK, Habeebu SS. Testicular intratubular germ cell neoplasia in children and adolescents with intersex. *Am J Surg Pathol* 1993; 17:1124-33.
6. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia, rapporto 2016: Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2017; 41 (2 Suppl. 1).
7. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. Italian cancer figures, report 2014: Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6 Suppl. 1):1-144.
8. Shanmugalingam S, Souldati A, Chowdhury S, et al. Global incidence and outcome of testicular cancer. *Clinical Epidemiology* 2013; 5:417-27.
9. De Wit R, Bosl GJ. Optimal management of clinical stage I testis cancer: one size does not fit all. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3477-
10. www.aiom.it
11. Giannatempo P, Greco T, Mariani, L, et al. Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. *Ann Oncol* 2014; 26:657-68.
12. Glaser SM, Vargo JA, Balambamani S, et al. Radiotherapy versus chemotherapy in a study of patients with early stage testicular cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2016; 28:513-21.
13. International Germ Cell Consensus Classification. A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1997; 15:594-603.
14. Kondagunta GV, Bacik J, Sheinfeld J, et al. Paclitaxel plus ifosfamide followed by high-dose carboplatin plus etoposide in previously treated germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25:85-90.
15. Adra N, Abonour R, Althouse SK, et al. High-dose chemotherapy and autologous peripheral-blood stem-cell transplantation for relapsed metastatic germ cell tumors. The Indiana University experience. *J Clin Oncol* 2017; 35:1096-102.
16. Adra N, Einhorn LH, Althouse SK, et al. Phase II of pembrolizumab in patients with platinum refractory germ-cell tumors: a Hoosier Cancer Research Network Study GU 14-206. *Ann Oncol* 2018; 29: 209-14
17. Kerns SL, Fung C, Monahan P.O. et al. Cumulative burden of morbidity among testicular cancer survivors after standard cisplatin-based-chemotherapy: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2018, 36: 1505-12
18. Banna GL, Nicolai N, Palmieri G, et al. Recommendations for surveillance and follow-up of men with testicular germ cell tumors: a multidisciplinary consensus conference by the Italian Germ cell cancer Group and the Associazione Italiana di Oncologia Medica. *Crit Rev Onc /Hemat* 2019, 137: 154-64

Tiroide

Laura D. Locati¹, Giovanni Bernardo², e AIRTUM Working Group

¹ SC Oncologia Medica 3 Tumori della Testa e Collo, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano
laura.locati@istitutotumori.mi.it

² Medicina Oncologica, Istituto di Cura "Città di Pavia", Gruppo San Donato - gbernardo46@gmail.com

TIROIDE			
Incidenza	Nel 2019 sono attesi 12.200 nuovi casi di tumore della tiroide, 3.200 tra gli uomini e 9.000 tra le donne.		
Mortalità	Nel 2016 sono stati 536 i decessi (215 uomini e 321 donne).		
Sopravvivenza a 5 anni	93% a 5 anni. La probabilità di sopravvivere a 5 anni dalla diagnosi, essendo vissuti il primo anno o il quinto anno dalla diagnosi, è del 97% negli uomini e del 99% nelle donne.		
Sopravvivenza a 10 anni	95% tra uomini e donne.		
Fattori di rischio	<p><i>Carcinomi differenziati:</i> predisposizione genetica; esposizione alle radiazioni ionizzanti; dieta (carenza o eccesso di iodio; obesità); tiroiditi autoimmuni; patologia tiroidea nodulare (gozzo).</p> <p><i>Carcinoma midollare:</i> mutazioni germinali dell'oncogene RET (100% dei casi nelle forme ereditarie).</p> <p><i>Carcinoma anaplastico:</i> non noti.</p>		
Diagnosi	Ecografia della tiroide e dei linfonodi del collo. Esame cito-istologico; prelievo venoso per calcitonina.		
Trattamento	<p><i>Carcinomi differenziati:</i> Tiroidectomia +/- svuotamento dei livelli linfonodali del collo (in presenza di metastasi linfonodali) +radioiodio nei casi a rischio intermedio e alto. Terapia sistemica con TKI solo nei pazienti con malattia iodio-resistente e in progressione</p>	<p><i>Carcinomi midollari:</i> Tiroidectomia + VI livello +/- svuotamento dei livelli linfonodali del collo (in presenza di metastasi linfonodali). Terapia sistemica con TKI nei pazienti con malattia metastatica in progressione</p>	<p><i>Carcinoma anaplastico:</i> Tiroidectomia + svuotamento dei livelli linfonodali del collo + radioterapia a fasci esterni +/- chemioterapia concomitante. Terapia sistemica con chemioterapia nei pazienti con malattia metastatica</p>

Incidenza

Sono 12.200 i nuovi casi di tumore della tiroide attesi nel 2019 (3.200 negli uomini e 9.000 nelle donne).^{Tabella 5}

La possibilità di sviluppare un tumore della tiroide nell'arco della vita è pari a 1/134 negli uomini e 1/51 nelle donne.^{Tabella 4}

In Italia la distribuzione del tumore della tiroide è negli uomini 24% al Centro e 3% al Sud; nelle donne è 16% al Centro e 6% al Sud.^{Tabella 16}

Mortalità

Nel 2016 i decessi per il tumore della tiroide in Italia sono stati 536 (215 negli uomini e 321 nelle donne) (ISTAT 2016).^{Tabella 8}

La possibilità di morire a causa di un tumore della tiroide in Italia è pari a 1/1.334 negli uomini e 1/1.220 nelle donne.^{Tabella 11}

La mortalità per tumore della tiroide in Italia negli uomini è -13% al Centro e pari al Sud e nelle donne è -11% al Centro e 11% al Sud. ^{Tabella 18}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni nei tumori della tiroide in Italia è pari al 93%. ^{Figura 6} La probabilità di sopravvivere a 5 anni dalla diagnosi, essendo vissuti il primo anno o il quinto anno dalla diagnosi, è del 97% negli uomini e del 99% nelle donne. La sopravvivenza a 5 anni non mostra importanti differenze geografiche per gli uomini; nelle donne non è presente gradiente Nord-Sud: si registrano valori leggermente più elevati nelle Regioni del Centro, 98%. ^{Tabella 28}

Prevalenza

In Italia sono circa 205.600 le persone con pregressa diagnosi di tumore della tiroide, pari al 3% dei casi prevalenti negli uomini e all'8% nelle donne. ^{Tabella 23}

Fattori di rischio

I tumori della tiroide si distinguono in:

1. carcinomi differenziati, sono tumori epiteliali che originano dalla cellula follicolare tiroidea e includono i carcinomi papillari, i carcinomi follicolari e altre istologie più rare come il carcinoma a cellule di Hürtle;
2. carcinoma midollare, origina dalle cellule C che derivano dalla cresta neurale ed è pertanto un tumore neuroendocrino;
3. carcinoma indifferenziato o anaplastico, è un carcinoma epiteliale, molto raro e aggressivo.

L'insorgenza del carcinoma differenziato della tiroide è legata a fattori di rischio ambientali, genetici, ormonali e alle loro interazioni, anche se l'incremento di incidenza delle forme epiteliali registrato negli ultimi anni, in particolare per i microcarcinomi, è legato soprattutto all'aumento degli esami diagnostici.² I fattori ambientali possono essere a loro volta distinti in genotossici e non genotossici. La ghiandola tiroide, a causa dell'alta captazione dello iodio introdotto normalmente con l'alimentazione, risulta infatti un tessuto particolarmente suscettibile al danneggiamento del DNA (effetti genotossici) da iodio radioattivo: gli effetti non genotossici derivano dalla stimolazione ad opera dell'incremento del TSH a sua volta associato alla carenza di iodio. L'esposizione a radiazioni ionizzanti causa una rottura nel doppio filamento di DNA e conseguenti possibili riarrangiamenti degli oncogeni RET e TRK. Tale effetto cancerogeno è correlato con l'età di esposizione e più evidente nei bambini e nei giovani adulti. Infatti diversi studi di coorte condotti su bambini esposti a radiazioni descritte hanno riportato, al di sotto dei 15 anni, una correlazione dose-risposta anche per valori al di sotto dei 0,10 Gy.³ Il carcinoma papillare è l'istologia più frequente dopo un'esposizione alle radiazioni ionizzanti. Il carcinoma follicolare è invece particolarmente legato a una dieta povera di iodio.^{4,5} La combinazione di carenza iodica e cause genetiche è ipotizzata come motivo dell'associazione con la storia clinica di gozzo. La frequenza relativa del carcinoma papillifero è maggiore nelle aree geografiche con adeguato o addirittura elevato apporto di iodio. Il carcinoma papillifero mostra inoltre un'associazione con la presenza di tiroiditi linfocitarie, e quindi con la possibilità di un ruolo

patogenetico da parte della risposta autoimmune.^{6,7} Inoltre è stata descritta un'associazione fra patologia tiroidea nodulare (mono e plurinodulare) e carcinoma tiroideo con un rischio stimato che varia fra il 5% e il 15%.⁸ Più dibattuta è l'associazione fra obesità e tumore della tiroide.

Il carcinoma midollare si presenta frequentemente in forma sporadica generalmente negli adulti (circa il 75% dei casi) o in forma eredo-familiare (25% dei casi), soprattutto in bambini e adolescenti. Nelle forme familiari si può presentare come forma isolata o carcinoma midollare familiare (FMTC 10-15%), o nel contesto di sindromi genetiche ereditarie a trasmissione autosomica dominante (sindrome da neoplasie endocrine multiple o MEN): MEN 2A (65%) che include anche il feocromocitoma e l'iperparatiroidismo primitivo in una percentuale variabile; MEN 2B (25%) che comprende il feocromocitoma, l'habitus marfanoide, la ganglioneuromatosi intestinale e i neurinomi mucosi. Mutazioni a carico di diverse porzioni dell'oncogene RET sono centrali per la patogenesi delle forme sia sporadiche che ereditarie. Circa il 50% dei pazienti con carcinoma midollare sporadico presenta mutazioni somatiche dell'oncogene RET. Tali mutazioni conferiscono una prognosi peggiore legata alla maggiore aggressività della malattia. Recentemente sono state riportate anche mutazioni dell'oncogene RAS (meno del 10% dei casi), mutuamente esclusive rispetto a RET e apparentemente associate ad una prognosi migliore.⁹

I fattori di rischio per il carcinoma anaplastico sono pressoché sconosciuti. È un tumore estremamente raro (circa 0,7 casi su 100.000 in Europa) (www.rarecarenet.org); può insorgere *de novo* oppure rappresentare l'evoluzione di carcinoma differenziato (20-25% dei casi). Alla diagnosi l'80% dei pazienti ha una malattia localmente avanzata cosa che rende difficile la possibilità di un approccio chirurgico con finalità curativa e più della metà ha già metastasi a distanza. La sopravvivenza mediana dalla diagnosi è 5 mesi.¹⁰

Negli ultimi 10 anni sono stati compiuti significativi passi in avanti nella comprensione della cancerogenesi a livello molecolare. Le alterazioni molecolari meglio studiate riguardano proprio i protooncogeni RET e TRK, e i geni RAS e BRAF, che sembrano essere alla base dell'insorgenza, rispettivamente, del 15% e del 40% dei carcinomi papilliferi.

Diagnosi precoce

Attualmente non esistono attività di screening organizzato per il quale vi siano prove di efficacia nella riduzione della mortalità.

Terapia

Chirurgia

Carcinomi differenziati

L'asportazione chirurgica della neoplasia rappresenta il primo momento della terapia del carcinoma tiroideo. Nei tumori differenziati la tiroidectomia totale è l'approccio chirurgico più frequente (in Italia le tiroidectomie totali rappresentano il 90% delle procedure chirurgiche). Un intervento meno esteso (lobectomia con istmectomia) riduce il fabbisogno di terapia sostitutiva e si associa ad una minore insorgenza di com-

plicanze metaboliche (ipoparatiroidismo) e anatomiche (paralisi del nervo ricorrente). Tale procedura può essere effettuata in casi selezionati di carcinomi differenziati (diametro fra 1 e <4 cm; assenza di estensione extratiroidea; assenza di localizzazioni linfonodali). Si sta dibattendo anche sul ruolo della sorveglianza attiva per i microcarcinomi papillari (diametro <1 cm, assenza di altri noduli tiroidei, assenza di coinvolgimento linfonodale o paralisi del nervo ricorrente, età >40 anni) alla cui diagnosi viene attribuito circa il 50% dell'incremento dell'incidenza dei carcinomi epiteliali.¹¹ La linfoadenectomia del VI livello e degli altri livelli laterocervicali va effettuata in pazienti con interessamento linfonodale clinicamente manifesto. È possibile inoltre intervenire con tecnica mini-invasiva videoassistita in caso di tiroide di piccole dimensioni con un'incisione di 2 cm mediante impiego di videocamera ad alta definizione (MIVAT). L'indicazione è riservata alla patologia benigna e a casi selezionati di tumore maligno (carcinomi di piccole dimensioni senza interessamento linfonodale).¹² La robotica con approccio ascellare unico o duplice rappresenta oggi l'ultima novità nel trattamento chirurgico della patologia tiroidea, anche se ancora in fase di validazione ed eseguita in pochissimi Centri. La malattia metastatica può giovare in casi selezionati di una chirurgia palliativa.

Carcinoma midollare

La tiroidectomia totale e lo svuotamento ricorrentiale bilaterale del VI livello sono raccomandati in tutti i pazienti con diagnosi di carcinoma midollare. La dissezione linfonodale dei livelli del collo è da effettuarsi in presenza di malattia evidente; valori elevati di calcitonina (>500 pg/ml) e il coinvolgimento dei linfonodi del VI livello (>1 linfonodo) correlano con un rischio aumentato di localizzazioni linfonodali laterocervicali, anche in presenza di un imaging negativo.^{13,14}

Carcinoma indifferenziato o anaplastico

Nei casi operabili, l'approccio chirurgico prevede la tiroidectomia totale associata alla linfoadenectomia del VI livello e laterocervicale bilaterale. Una chirurgia più estesa che includa anche la laringe può avere senso solo in casi selezionati in cui l'esito chirurgico atteso sia R0/R1 (nessun residuo/residuo microscopico). La chirurgia può essere effettuata anche con finalità palliativa in pazienti selezionati.

Terapia radiometabolica

Il trattamento postchirurgico con iodio 131 è indicato in tutti i portatori di residuo tiroideo post tiroidectomia totale e/o di metastasi funzionali di carcinomi differenziati. Dopo la chirurgia, in assenza di terapia ormonale sostitutiva, i livelli di TSH aumentano significativamente, rendendo l'eventuale tessuto tiroideo residuo molto avido nei confronti di una prima dose diagnostica di radioiodio. In caso di evidenza di captazioni patologiche, la somministrazione di una seconda dose terapeutica di radioiodio consente di ottenere la "siderazione" (ablazione) del tessuto tiroideo e la distruzione di eventuali focolai neoplastici residui. Nei soggetti a basso rischio e rischio intermedio di ripresa, può essere usato il TSH ricombinante (rhTSH) in preparazione alla terapia con radio-iodio.^{15,16}

Vi è indicazione ad effettuare un trattamento adiuvante con iodio 131 in tutti i carcinomi con diametro >1 cm; nei carcinomi con diametro <1 cm ma con istologia aggressiva; nelle forme con estensione extratiroidea; in presenza di metastasi linfonodali.

Nella popolazione ad alto rischio, l'impiego di attività di iodio 131 >100 mCi riduce il rischio di recidiva e mortalità. L'ablazione facilita il follow-up mediante le successive scintigrafie con iodio 131 e tramite il dosaggio di tireoglobulina, che è soppressa in caso di ablazione completa di residui tiroidei e neoplastici.¹⁴ Non vi è nessuna indicazione alla terapia con iodio 131 nei carcinomi midollari e nei carcinomi anaplastici.

Radioterapia

Non vi sono studi randomizzati che chiariscano il ruolo terapeutico della radioterapia a fasci esterni nei tumori tiroidei.¹⁷

La radioterapia ha certamente un ruolo come trattamento palliativo, ad esempio in caso di localizzazioni ossee con dolore non controllato oppure in presenza di lesioni cerebrali.

Carcinomi differenziati

La radioterapia adiuvante a fasci esterni può essere considerata in casi molto selezionati: malattia localmente avanzata con estensione extratiroidea con coinvolgimento di trachea ed esofago; malattia residua macroscopica; recidive di malattia che non captano più lo iodio e per cui non è fattibile un intervento chirurgico.

Carcinoma midollare

Anche per i carcinomi midollari, l'impiego della radioterapia adiuvante è da considerarsi solo in casi estremamente selezionati, sempre tenendo conto dell'aspettativa di vita di questi pazienti e dei potenziali effetti collaterali acuti ma soprattutto tardivi correlati al trattamento radiante. Possono essere considerati per un trattamento radiante i pazienti ad alto rischio di recidiva loco-regionale con residuo micro/macroscopico di malattia, con estensione extratiroidea, con multiple localizzazioni linfonodali e con estensione extracapsulare.

Carcinoma anaplastico

La radioterapia adiuvante in combinazione con la chemioterapia è indicata in caso di intervento R0/R1 per i pazienti con malattia loco-regionale. In questi casi la radioterapia dovrebbe essere iniziata entro 2-3 settimane dalla chirurgia. Nei pazienti con malattia non operabile, la radioterapia può essere considerata per ottenere un controllo locale di malattia.

Chemioterapia

L'impiego della chemioterapia oggi è limitato a trattamenti postoperatori combinati con la radioterapia nel carcinoma anaplastico e a pazienti non suscettibili di un trattamento con TKI per cui non ci sono altre opzioni di cura. La doxorubicina è approvata nel carcinoma della tiroide. L'attività è modesta in monoterapia (5-31%), le risposte migliori sono state osservate nei pazienti con un buon performance status e con localizzazioni polmonari. Può essere combinata ai platinanti (cisplatino/carboplatino) anche se la combinazione non sembra aumentare il numero di risposte.¹⁸ Nel carcinoma midollare sono stati testati diversi farmaci fra cui dacarbazina e 5FU con risultati piuttosto mediocri.¹⁹

Per il carcinoma anaplastico vi sono dati a favore di una maggiore efficacia dei taxani in combinazione con la radioterapia postoperatoria.²⁰

Ormonoterapia

La somministrazione di levotiroxina (T4) ha come scopo principale la sostituzione ormonale in caso di tiroidectomia totale. Oltre a ciò, l'utilizzo di dosi adeguate di T4 ha un ruolo terapeutico consentendo di mantenere il TSH a valori soppressi nei soggetti ad alto rischio di recidiva, privando così i tumori differenziati di un importante stimolo proliferativo.

La terapia ormonale con levotiroxina non ha alcun ruolo terapeutico nei carcinomi midollari e nei carcinomi anaplastici; in questi pazienti deve essere effettuata a dosaggio sostitutivo e non soppressivo, mantenendo i valori di TSH nei range.

È possibile utilizzare gli analoghi della somatostatina a scopo palliativo, nei casi di carcinoma midollare che presentino una diarrea incoercibile.

Terapia a bersaglio molecolare

La scoperta di mutazioni geniche e di riarrangiamenti cromosomici ha consentito una migliore definizione delle caratteristiche biologiche dei tumori della tiroide. Molti studi clinici, sulla scorta di questi dati, hanno testato agenti inibitori di varie tirosinchinasi (TK) implicate nella patogenesi di questi tumori come BRAF, RAS, RET nonché inibitori dell'angiogenesi (VEGFR pathway) come, ad esempio, axitinib, pazopanib, motesanib, sunitinib, lenvatinib, sorafenib, vandetanib, cabozantinib, ecc.

Carcinomi differenziati

Nei pazienti con carcinoma tiroideo recidivato e/o metastatico, in progressione, iodio-resistente, per cui sono state escluse altre opzioni di cura loco-regionale, è indicato l'impiego di farmaci TK inibitori e antiangiogenici. Nel 2016 AIFA ha approvato per questo setting di pazienti due farmaci: lenvatinib (VEGFR, RET, FGFR) e sorafenib (VEGFR, RET, KIT, BRAF), di cui solo lenvatinib è rimborsato (fascia H). Entrambi i farmaci sono stati testati nell'ambito di studi di fase III, multicentrici, in cui il farmaco era confrontato con il placebo con possibilità di crossover al momento della progressione. I criteri di inclusione e gli endpoint (primario PFS) erano simili, eccetto per la possibilità di trattare anche pazienti in seconda linea nello studio con lenvatinib (SELECT). Entrambi gli studi hanno raggiunto l'endpoint primario, cioè è stato dimostrato un vantaggio significativo in termini di PFS nei pazienti trattati rispetto ai pazienti nel braccio placebo. Lenvatinib è stato testato alla dose di 24 mg su 360 pazienti, ottenendo una PFS mediana di 18,3 mesi (95% CI 15,1 *to not estimable*) vs 3,6 mesi (95% CI 2,2 vs 3,7) (HR 0,21; $p < 0,001$);²¹ la PFS dei pazienti che hanno ricevuto lenvatinib in seconda linea è simile a quella dei pazienti non pretrattati (PFS mediana 15,1 vs 16,7), quindi lenvatinib è attivo sia in prima sia in seconda linea. Lenvatinib ha dimostrato un vantaggio di sopravvivenza nei soggetti con più di 65 anni. La sopravvivenza mediana nel gruppo di pazienti trattati non è stata ancora raggiunta mentre la sopravvivenza dei soggetti con più di 65 anni trattati con placebo è risultata 18,4 mesi (HR, 0,53; 95% CI, 0,31 to 0,91; $P = 0,020$).²² Inoltre, vi è stata una riduzione obiettiva delle lesioni secondo i criteri RECIST 1.1 nel 65% dei casi, inclusi 4 pazienti con risposta completa.

Sorafenib è stato testato alla dose di 400 mg x 2 in 417 pazienti (studio DECISION).²³ Il farmaco ha ottenuto una PFS mediana di 10,8 mesi vs 5,8 mesi dei pazienti in trattamento con placebo (HR 0,59; $p < 0,001$). Le risposte con sorafenib sono state 12% rispetto allo 0,5% dei pazienti nel gruppo placebo ($p = 0,001$).

Entrambi gli studi sono stati gravati da frequenti effetti collaterali, simili per tipologia (ad esempio, ipertensione arteriosa, tossicità gastroenterica, fatigue, tossicità cutanea, ecc.) ma diversi per intensità e frequenza. Gli effetti collaterali sono legati alla classe farmacologica di appartenenza di lenvatinib e sorafenib. Questo aspetto ha condizionato frequenti interruzioni del farmaco e riduzione del dosaggio, tanto che l'esposizione a sorafenib e lenvatinib è stata inferiore rispetto alla dose pianificata (81% e 70%, rispettivamente).

Non esistono al momento fattori molecolari predittivi di efficacia. Entrambi i farmaci sono attivi a prescindere dallo stato di BRAF/RAS²⁴ e dai valori di tireoglobulina preterapia.^{20,22} L'attività più importante di entrambi i farmaci è legata alla funzione antiangiogenica.

Carcinoma midollare

Per i pazienti con carcinoma midollare metastatico, sono stati testati due farmaci inibitori TK multitarget e ad attività antiangiogenica, vandetanib e cabozantinib. Entrambi i farmaci sono stati approvati da AIFA per il carcinoma midollare metastatico e in progressione, vandetanib è rimborsato (fascia H). Entrambi i farmaci hanno dimostrato un incremento significativo della PFS rispetto al placebo. In particolare vandetanib (RET, VEGFR, EGFR) è stato testato in 331 pazienti nello studio registrativo ZETA²⁵ alla dose di 300 mg ed ha mostrato una PFS di 30,5 mesi nei pazienti trattati rispetto a 19,3 mesi nei pazienti in placebo (HR 0,46, 95% CI 0,31-0,69; $p < 0,001$) con una probabilità di risposta del 45% dei pazienti trattati verso 13% del gruppo placebo. Cabozantinib (RET, VEGFR2 e MET) è stato studiato in 330 pazienti con carcinoma midollare in progressione nello studio EXAM.²⁶ Il farmaco alla dose di 140 mg ha prolungato significativamente la PFS dei pazienti trattati rispetto ai pazienti in placebo (PFS mediana 11,2 mesi, stimata, vs 4 mesi, reale, con HR 0,28%, 95% CI 0,19-0,40; $p < 0,001$). Le risposte sono state 28% nel braccio con cabozantinib vs 0% nel braccio con placebo ($p < 0,001$). In questo studio non era ammesso il crossover. Recente è l'evidenza di un vantaggio in termini di PFS con cabozantinib rispetto a placebo nel sottogruppo di pazienti con mutazione somatica RET M918T (HR 0,15; 95% CI 0,08-0,28; $p < 0,0001$).²⁷

Sono in corso studi con nuovi inibitori superselettivi di RET (LOXO 292; Blue 667). Risultati preliminari indicano un'elevata attività (ORR 59%) anche in pazienti pluritrattati e un ottimo profilo di tossicità.²⁸

Carcinoma anaplastico

Per la rarità e per la rapidità di progressione della malattia è molto difficile condurre studi clinici. Uno studio randomizzato interrotto precocemente ha confrontato l'impiego di chemioterapia (taxolo + carboplatino) in combinazione o meno con fosbretabulina. Lo studio è stato interrotto precocemente per difficoltà di *accrual* (80 pazienti sui 180 previsti), tuttavia si è osservato un trend di vantaggio in termini di sopravvivenza nei pazienti trattati con chemioterapia in combinazione con fosbretabulina rispetto alla sola chemioterapia (26% vs 9%);²⁹ ciò ha costituito il razionale per testare anche in questo ambito farmaci diversi dalla chemioterapia. Nonostante le aspettative, l'attività clinica di farmaci ad attività antiangiogenica (ad esempio, sorafenib, pazopanib, axitinib, lenvatinib) è stata piuttosto deludente nei pazienti con carcinoma anaplastico. Nel 2018 sono stati approvati da FDA due farmaci, dabrafenib e trametinib, per pazienti con mutazione BRAFV600E sulla scorta dei risultati ottenuti

da uno studio di fase II che includeva pazienti affetti da tumori rari con mutazione di BRAF. Nei 23 pazienti con carcinoma anaplastico BRAF mutato valutabili, 57% hanno avuto una risposta parziale, 4% una risposta completa e, nel 64% dei casi rispondenti, non vi è stata progressione per più di 6 mesi.³⁰

BIBLIOGRAFIA

- AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, Report 2014. Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6 Suppl. 1):1-144.
- Brito JP, et al. Low risk papillary thyroid cancer. *BMJ* 2014; 348: g3045.
- Ron E, Lubin JH, Shore RE, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995; 141:259-77.
- William ED, Doniach I, Bjarnason O, Michie W. Thyroid cancer in an iodine rich area: a histopathological study. *Cancer* 1977; 39:215-22.
- Dal Maso L, Bosetti C, La Vecchia C, et al. Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors. *Cancer Causes Control* 2009; 20:75-86.
- Khatami M. Inflammation, aging, and cancer: tumorigenic versus tumorigenesis of immunity. *Cell Biochem Biophys* 2009; 55 (2):55-79.
- Fiore E, et al. Iodine, thyroid autoimmunity and cancer. *Eur J Thyroid* 2015; 4 (1):26-35.
- Cooper DS, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19 (11):1167-214.
- Ciampi R, Mian C, Fugazzola L, et al. Evidence of a low prevalence of RAS mutations in a large medullary thyroid cancer series. *Thyroid* 2013; 23 (1):50-7.
- Smallridge RC, Copland JA. Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010; 22 (6):486-97.
- Leboulleux S, Tuttle RM, Pacini F, Schlumberger M. Papillary thyroid microcarcinoma: time to shift from surgery to active surveillance? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4 (11):933-42.
- Miccoli P, Matteucci V. Video-assisted surgery for thyroid cancer patients. *Gland Surg* 2015; 4 (5):365-7.
- Machens A, Dralle H. Biomarker based risk stratification for previously unresected medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2655-63.
- Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Prediction of lateral lymph node metastases in medullary thyroid cancer. *Br J Surg* 1998; 95:586-91.
- Mallick U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012; 366 (18):1674-85.
- Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandrea D, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012; 366 (18):1663-73.
- Mangoni M, Gobitti C, Autorino R, et al. External beam radiotherapy in thyroid carcinoma: clinical review and recommendations of the AIRO "Radioterapia Metabolica" Group. *Tumori* 2017; 103 (2):114-23.
- Sherman SI. Cytotoxic chemotherapy for differentiated thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010; 22 (6):464-8.
- Orlandi F, Caraci P, Berruti A, et al. Chemotherapy with dacarbazine and 5-fluorouracil in advanced medullary thyroid cancer. *Ann Oncol* 1994; 5 (8):763-5.
- Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2012; 22 (11):1104-39.
- Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *NEJM* 2015; 7: 621-30.
- Brose M, Worden FP, Newbold K et al. Effect of Age on the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer in the Phase III SELECT Trial. *JCO* 2017; 35: 23.
- Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384 (9940):319-28.
- Tahara M, Schlumberger M, Elisei R, et al. Exploratory analysis of biomarkers associated with clinical outcomes from the study of lenvatinib in differentiated Cancer of the thyroid. *Eur J Cancer* 2017; 75:213-21.
- Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30:134-41.
- Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31:3639-47.
- Sherman SI, Clary DO, Elisei R, et al. Correlative analyses of RET and RAS mutations in a phase 3 trial of cabozantinib in patients with progressive, metastatic medullary thyroid cancer. *Cancer* 2016; 122 (24):3856-64.
- Subbiah V, Velcheti V, Tuch BB et al. Selective RET kinase inhibition for patients with RET altered cancers. *Ann Oncol* 2018; 29: 1869-1876
- Sosa JA, Elisei R, Jarzab B, et al. Randomized safety and efficacy study of fosbretabulin with paclitaxel/carboplatin against anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2014; 24 (2):232-40.
- Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA et al. Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Jan 1;36(1):7-13.

Tumori HPV-correlati: Ano

Carlo Aschele¹, Antonio Galvano², Alessandro Pastorino³, Amalia Milano⁴, Antonio Russo⁵
e AIRTUM Working Group

¹ SC Oncologia - Ospedale Sant'Andrea - La Spezia - carlo.aschele@asl5.liguria.it

² Dipartimento di Oncologia, UOC Oncologia Medica, AOU "Paolo Giaccone" di Palermo - antoniogalvano@hotmail.it

³ SC Oncologia - Ospedale Sant'Andrea - La Spezia - alessandro.pastorino@asl5.liguria.it

⁴ SC Oncologia - ASL 5 Spezzino - Ospedale Sant'Andrea - La Spezia - amalia.milano@asl5.liguria.it

⁵ Dipartimento di Oncologia, UOC Oncologia Medica, AOU "Paolo Giaccone" di Palermo - antonio.russo@unipa.it

ANO - TUMORI HPV-CORRELATI	
Incidenza	In Italia sono attesi nel 2019 circa 300 nuovi casi (<1/100.000 persone/anno).
Mortalità	Dato non disponibile.
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni è pari al 56%.
Sopravvivenza a 10 anni	Dato non disponibile.
Fattori di rischio	HPV (soprattutto varianti 16 e 18) HIV Terapie immunosoppressive Scadenti condizioni socio-economiche Storia di altre neoplasie HPV-correlate Fumo di sigaretta
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti. Per ulteriori approfondimenti consultare <i>Linee Guida AIOM</i> nel sito www.aiom.it
Trattamento	

Fattori di rischio

Il canale anale rappresenta la parte terminale del canale digestivo, compresa tra il retto e la cute del margine anale, della lunghezza di circa 3-4 cm. Per quanto riguarda le neoplasie del margine anale la WHO classifica queste ultime nel contesto delle neoplasie cutanee. Le forme squamose di tumore dell'ano (SCCA) costituiscono circa il 95% dei tumori del canale anale, e soltanto una piccola porzione di questi (circa il 10%) esordisce in fase avanzata. Il carcinoma squamoso dell'ano (SCCA), così come la sua lesione precursore, anal intra-epithelial neoplasia (AIN),³ è fortemente associato con l'infezione da *Human papilloma virus* (HPV) che rappresenta l'agente causale nell'80-85% dei pazienti (in Europa principalmente da sottotipo HPV-16 o HPV-18). Condizioni che aumentano il rischio di infezione da HPV e/o che modulano la risposta dell'ospite e la persistenza dell'infezione sembrano influenzare l'epidemiologia di questo tumore. In particolare, rapporti anali e un alto numero di partner sessuali aumentano il rischio di infezione da HPV persistente, sia nell'uomo sia nella donna, con conseguente sviluppo di neoplasia. Per quanto riguarda la positività all'HPV DNA, il tumore dell'ano è globalmente associato nell'88% circa dei casi a questa infezione (simile al carcinoma della cervice).^{1,2} Tra i sottotipi, l'HPV-16 è responsabile dell'infezione nel 73% di tutti i tumori HPV-correlati ed è la variante maggiormente riscontrata.

ta. Un'altra variante clinicamente importante è l'HPV-18, che però costituisce circa il 5% del campione. L'importanza dell'HPV sta nel suo ruolo come potenziale fattore di rischio per lo sviluppo di lesioni precancerose (AIN – anal intraepithelial neoplasia) e quindi neoplastiche (SCC – squamous cell carcinoma). Le forme di precancerosi si suddividono a loro volta in *low grade* e *high grade* (LGAIN – HGAIN). LGAIN non è considerata ad oggi una precancerosi a tutti gli effetti ed è rappresentata dai condilomi e dagli AIN 1. HGAIN è rappresentata dagli AIN 2-3 ed è considerata a tutti gli effetti una precancerosi. Entrambe le forme LGAIN e HGAIN sono associate a un'infezione da HPV nel 91,5% e nel 93,9% dei casi rispettivamente.^{3,4}

Non esistono dati in merito al tempo necessario affinché da un HGAIN si sviluppi un cancro dell'ano, sebbene molte esperienze osservazionali abbiano dimostrato il potenziale neoplastico del HGAIN. Questa lacuna rappresenta un importante limite per l'organizzazione di campagne di screening citologico anale efficaci, sebbene alcuni Centri lo prevedano per gli MSM (men who have sex with men).

È raccomandabile l'utilizzo dell'anoscopio ad alta risoluzione per approfondire le indagini citologiche risultate a rischio, sebbene non esistano linee guida in merito e quindi sia auspicabile l'arruolamento in trial clinici disegnati per rispondere a questo quesito.⁵ Altri importanti fattori di rischio includono l'infezione da HIV, la terapia immunosoppressiva nei pazienti trapiantati, l'impiego di immunosoppressori come la terapia steroidea ad alte dosi, una storia di altre neoplasie HPV-correlate, condizioni socio-economiche disagiate e il fumo di sigaretta. Il fumo può anche essere importante nella modulazione della persistenza dell'infezione da HPV con un possibile impatto sui risultati del trattamento. Da considerare anche il numero di partner sessuali, una storia di verruche anali, precedenti displasie o carcinomi del tratto genitale e da fumo.⁶

Incidenza

Si stimano circa 300 nuovi casi di carcinoma dell'ano ogni anno. Secondo i dati AIRTUM, il carcinoma dell'ano può essere considerato una neoplasia rara, dal momento che la sua incidenza risulta di circa 1/100.000 abitanti per entrambi i sessi. Tale incidenza risulta globalmente in costante aumento nei Paesi in via di sviluppo, corrispondente a circa 27.000 nuovi casi per anno.^{1,2} Di questi, circa 4.500 casi/anno vengono registrati in Europa.

L'incidenza è maggiore nel sesso femminile (3-6 volte), ma gli uomini HIV positivi MSM rappresentano ad oggi la categoria maggiormente a rischio sia di contagio con HPV (90%) che di neoplasia anale (incidenza 75-135 per 100.000). L'incidenza è comunque alta anche nei MSM senza HIV (circa 35/100.000).⁷⁻⁹

Mortalità

Non sono disponibili dati di mortalità per carcinoma anale.

Sopravvivenza

La prognosi del carcinoma dell'ano è da considerarsi sostanzialmente favorevole. Da oltre 20 anni l'aspettativa di sopravvivenza e la possibilità di preservazione sfinteriale sono migliorate con l'introduzione della chemioradioterapia esclusiva che ha sostituito il trattamento chirurgico nelle forme localmente avanzate del margine anale e in tutti gli stadi del carcinoma del canale anale.

Non sono stati ottenuti ulteriori miglioramenti nell'outcome negli ultimi decenni, nonostante i tentativi di introduzione di nuovi farmaci o il prolungamento della parte chemioterapica del trattamento multimodale.

La sopravvivenza media a 5 anni si attesta infatti intorno al 56%.

Negli Stati Uniti, secondo i dati forniti dal SEER, il tasso di sopravvivenza a 5 anni è del 60% per gli uomini e del 78% per le donne. In Europa, la sopravvivenza a 5 anni varia tra il 66% (Europa centrale) ed il 44% (Europa orientale). In particolare, in Italia la sopravvivenza è tra il 58% e il 64% nel periodo compreso tra il 2005 ed il 2009.

Prevalenza

Recenti studi hanno inoltre dimostrato che l'infezione da HPV si sta sempre più diffondendo anche negli uomini eterosessuali e nei non infetti da HIV. Tra gli eterosessuali, l'infezione è presente in circa il 15-20% dei casi e di questi circa 1/3 possiede una variante HPV di tipo oncogenico.¹⁰⁻¹³ Per quanto riguarda i soggetti HIV negativi, la prevalenza dell'infezione tra eterosessuali e omosessuali è rispettivamente del 12,2% e del 47,2% e coinvolge maggiormente le giovani donne o gli uomini adulti.¹⁴⁻¹⁷ La maggiore presenza del virus nei maschi di età avanzata sarebbe frutto della minore capacità dell'uomo rispetto alla donna di mantenere una buona copertura immunitaria e/o del numero maggiore di partner occasionali.¹⁸

Diagnosi precoce

L'esistenza di un agente etiologico virale identificato e la possibilità di individuare lesioni preneoplastiche possono consentire lo sviluppo di programmi di screening e prevenzione.

Non esistono tuttavia al momento linee guida definite per lo screening del tumore dell'ano. Una strategia efficace potrebbe essere di eseguire esame citologico su tampone anale e anosopia ad alta risoluzione nei pazienti ad alto rischio (HIV e/o HPV positivi con molteplici partner), anche se sarebbe raccomandato, in mancanza di dati provenienti da studi clinici, l'arruolamento dei pazienti ad alto rischio in studi specifici.¹⁹ La stratificazione del rischio delle lesioni anali viene eseguita mediante la classificazione di Bethesda del 2001 che classifica la citologia in:

- negativa
- AIN: neoplasia intraepiteliale anale
- ASCUS: cellule squamose atipiche di incerto significato
- ASC-H: cellule squamose atipiche sospette per HSIL
- LSIL: lesione intraepiteliale squamosa di basso grado
- HSIL: lesione intraepiteliale squamosa di alto grado
- SCC: carcinoma a cellule squamose

Se la ricerca del Pap-test depone per ASCUS, LSIL o HSIL, il paziente è candidato ad eseguire anosopia ad alta risoluzione ed eventuale biopsia:²⁰

- AIN 1 (LSIL): eseguire follow-up ogni 6-12 mesi.
- AIN 2/3 (HSIL): è raccomandato fare terapia. Può essere una valida alternativa eseguire follow-up come per AIN 1 (LSIL).

In considerazione dei già descritti fattori di rischio, praticare sesso sicuro (con-

traccettivi di barriera come il preservativo) è fondamentale per ridurre la trasmissione dell'HPV. Anche la circoncisione maschile può essere una valida metodica per ridurre la trasmissione del virus.²¹⁻²³ La vaccinazione è stata studiata in alcuni studi di fase II/III, dimostrando che la vaccinazione con il vaccino quadrivalente (tipi 6, 11, 16 e 18) è efficace nel prevenire AIN negli uomini²⁴ evitando potenzialmente fino all'80% di tumori.²³

Terapia

Il trattamento della malattia localizzata

Il trattamento del carcinoma squamoso dell'ano richiede un approccio multidisciplinare con valutazione collegiale oncologica, radioterapica e chirurgica. L'impiego della chirurgia come trattamento iniziale è stato progressivamente abbandonato a partire dagli anni '80 quando è stato dimostrato che un trattamento chemioradioterapico conduce a una regressione completa del tumore nell'80-90% dei pazienti con tassi di recidive locali del 15% circa. Attualmente la chemioradioterapia costituisce il trattamento standard per tutti i tumori in stadio II o maggiore, indipendentemente dalla sede, mentre per i tumori in I stadio l'escissione locale viene impiegata come modalità di trattamento iniziale nei tumori del margine anale (soprattutto se di dimensioni limitate, ben differenziati e con margini negativi >1 mm) e trattamenti chemioradioterapici a ridotta intensità possono essere utilizzati nei tumori del canale. Solo in alcuni casi stadio I G3 oppure in caso di stadi I in cui è controindicata la chirurgia, si può optare per un trattamento depotenziato con trattamento radioterapico esclusivo (45 Gy seguiti da un boost di 20 Gy), come si evince da due analisi retrospettive (*Cummings BJ(1), Keane TJ, O'Sullivan B. Epidermoid anal cancer: treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991; 21(5):1115-25 and Ortholan C(1), Ramaioli A, Peiffert D Anal canal carcinoma: early-stage tumors < or =10 mm (T1 or Tis): therapeutic options and original pattern of local failure after radiotherapy Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 1;62(2):479-85*). Prima di selezionare quale trattamento suggerire in presenza di una neoplasia del margine o del canale anale di piccole dimensioni (T1) è utile raccomandare l'esecuzione di una FDG-PET ed una RMN rettale al fine di escludere l'invasione linfonodale.

Chemioradioterapia

L'efficacia della chemioradioterapia come trattamento radicale del carcinoma squamoso dell'ano è stata dimostrata da una serie di studi di fase II e *case-series studies*. Sei studi randomizzati hanno successivamente definito come regime ottimale uno schema di radioterapia associato a fluorouracile infusione (1000 mg/m² nei giorni 1-4 e 29-32) e 1-2 dosi di mitomicina (10 mg/m² nei giorni 1 e 29) durante la prima e l'ultima settimana di trattamento che costituisce quindi lo standard anche se la necessità della seconda dose di mitomicina è controversa. (PMID 23578724, 18430910, 9164216, 8823332, 23150707). Il trattamento deve essere eseguito da oncologi esperti nella gestione degli effetti collaterali che possono essere severi, particolarmente per quanto concerne la tossicità midollare e sulle mucose orofaringea e gastrointestinale. I campi di trattamento includono il T e generalmente i linfonodi inguinali.^{25,26} Anche le tossicità tardive possono essere rilevanti e sono rappresentate più frequentemente da enterite

e cistite post-attinica con diarrea cronica e disuria, dolore pelvico cronico, disfunzioni sessuali. Per quanto attiene alle complicanze locali (15-30% dei casi), queste includono ulcere/fistole/stenosi/necrosi anali.²⁷

Chirurgia

Le indicazioni alla chirurgia sono rappresentate principalmente da:

- persistenza della malattia dopo trattamento chemioradioterapico, confermata con biopsia a 26 settimane dalla fine del trattamento chemioradiante. Occorre, infatti, considerare la cinetica della risposta alla chemioradioterapia del carcinoma dell'ano caratterizzata da una lenta regressione che può richiedere fino a sei mesi per l'ottenimento di una risposta completa;
- recidiva dopo risposta completa al trattamento chemioradioterapico;
- piccole neoplasie T1 del margine anale senza coinvolgimento sfinteriale. L'intervento standard nei primi due casi è rappresentato dalla resezione addomino-perineale (APR) di salvataggio, che include l'asportazione del retto, dell'ano e del complesso sfinteriale, ma in alcuni casi sono necessari interventi più estesi fino all'exenteratio. A volte si rende necessaria l'asportazione vaginale, quando coinvolta.²⁸ APR garantisce un controllo locale nel 50-60% dei casi. Nel caso di coinvolgimento linfonodale si può considerare una resezione inguinale. Nel caso in cui si ricorra ad APR dovrebbe essere preso in considerazione un intervallo di almeno sei mesi dopo la prima rivalutazione strumentale per giudicare come efficace o non il trattamento chemioradioterapico (a 6-8 settimane dal termine del trattamento chemioradioterapico) (23578724).

La chirurgia per le neoplasie T1 rimane controversa. In particolare, la difficoltà di ottenere margini sicuramente negativi può essere considerata una delle cause più importanti di fallimento della chirurgia. Questa può essere ragionevolmente presa in esame in pazienti altamente selezionati (tumori T1 ben/moderatamente differenziati, coinvolgenti meno del 40% della circonferenza, senza invasione linfovaskolare).^{19,27,29}

Il trattamento locale di lesioni premaligne come per esempio la malattia di Bowen e le AIN può giovare di opzioni come imiquimod 5% crema, utilizzato anche per le piccole lesioni maligne anali (DT max <1 cm), soprattutto nei pazienti HIV positivi. Un'altra opzione è rappresentata dalle applicazioni locali di acido bitricloroacetico, con risposte positive in più del 70% dei casi, o del 5-FU topico, dalla terapia fotodinamica e dalla CO2 laserterapia, sebbene queste ultime alternative debbano essere validate su casistiche più consistenti. Per le lesioni più grandi è possibile utilizzare l'anoscopia ad alta risoluzione per valutare bene l'area da sottoporre eventualmente ad elettroablazione. Una sola esperienza ha valutato l'efficacia di imiquimod, 5-FU topico ed elettroterapia con delle risposte pari al 24%, 17% e 39% rispettivamente in pazienti affetti da lesioni AIN.³⁰⁻³⁴

Nonostante gli studi randomizzati condotti negli ultimi 20-30 anni il regime di trattamento standard per il carcinoma dell'ano rimane quello stabilito da Norman Nigro a metà degli anni '70.

Il trattamento della malattia metastatica e prospettive future

La diffusione metastatica a distanza dei carcinomi squamosi del canale anale è una situazione relativamente infrequente. Infatti circa il 10% dei pazienti affetti da carcino-

ma del canale anale si presenta con una malattia metastatica ab initio e dal 10% al 20% dei pazienti sottoposti a trattamento con intento curativo sviluppa in seguito metastasi a distanza.³⁵

Non esiste un trattamento universalmente raccomandato per i pazienti con carcinoma metastatico del canale anale. Esistono tre scenari clinici: pazienti con metastasi metacrone diffuse, pazienti con metastasi metacrone limitate e pazienti con metastasi sincrone e primitivo in sede.

Metastasi diffuse insorte dopo trattamento del tumore primario

Per i pazienti con metastasi metacrone diffuse il trattamento sistemico più utilizzato e raccomandato è l'associazione di Cisplatino e 5-Fluorouracile infusioneale. Con questa associazione sono riportati tassi di risposte del 50-60% ed una sopravvivenza mediana di circa 12 mesi. I dati sono derivati essenzialmente da studi monocentrici di fase 2 o retrospettivi.³⁶⁻³⁸ Più recentemente, uno studio di fase II a singolo braccio ha arruolato 66 pazienti con carcinoma squamoso dell'ano metastatico (o recidivato non resecabile) a ricevere un trattamento chemioterapico di prima linea con Docetaxel, Cisplatino e Fluorouracile (DCF).³⁹ Lo studio ha soddisfatto l'end point primario con il 47% di pazienti liberi da progressione a 12 mesi e una Progression Free Survival di 11 mesi. Il tasso di risposte obiettive è risultato pari allo 86% con il 44% di risposte radiologiche complete e un controllo di malattia nel 97% dei casi. Non trascurabili gli effetti collaterali con il 23% di neutropenia e l'8% di neutropenia febbrile. Alla luce di questi dati lo schema DCF modificato rappresenta una nuova opzione soprattutto per pazienti in buone condizioni generali nei quali la risposta è un obiettivo clinico primario (malattia ad alto volume). Dati con altri farmaci quali Paclitaxel, Carboplatino o Anticorpi anti-EGFR sono ancora non conclusivi circa l'efficacia di regimi alternativi.^{40,41}

È pertanto importante considerare la possibilità di inserire i pazienti in studi clinici controllati. A tal proposito, in occasione dell'ESMO Congress 2018 tenutosi a Monaco, sono stati presentati i dati dello studio prospettico di fase II InterAACT che ha randomizzato 91 pazienti con carcinoma dell'ano metastatico (o recidivato inoperabile) a ricevere in prima linea una chemioterapia di combinazione con Cisplatino + 5-Fluorouracile verso Carbopaltino + Paclitaxel. Non sono emerse differenze significative in termini di risposte obiettive (57.1% per Cis/5FU vs 59% per Carbo/paclitaxel), end point primario dello studio, tuttavia è stato riscontrato un vantaggio in OS (12.3 vs 20 mesi, $p=0.014$) e un trend in PFS (5.7 vs 8.1 mesi, $p=0.375$) in favore dell'associazione Carboplatino + Paclitaxel. Quest'ultima è risultata meglio tollerata con un'incidenza di eventi avversi di grado severo (SAEs) significativamente inferiore rispetto a Cisplatino e 5-Fluorouracile (36% vs 62%, $p=0.016$).⁴² Questo studio dimostra la fattibilità internazionale di studi collaborativi sul carcinoma dell'ano metastatico. La mancanza di una pubblicazione in estenso che consenta un'adeguata valutazione dei dati da parte della comunità scientifica (disponibile solo la recente presentazione orale ad ESMO 2018), considerando inoltre che si tratta di un trial randomizzato di fase II, non consente al momento di applicare routinariamente i risultati alla pratica clinica anche se è prevedibile un impatto sullo standard di trattamento al momento della pubblicazione dei dati definitivi.

Metastasi limitate insorte dopo trattamento del tumore primario

Per i pazienti con malattia oligo-metastatica vi sono limitatissime evidenze circa il

beneficio di una eventuale resezione chirurgica delle metastasi (prevalentemente epatiche o polmonari). Poiché è però descritta una quota di pazienti lungo sopravvivenuti è importante valutare questi casi all'interno del gruppo multidisciplinare ogni volta che vi sia la possibilità di eseguire una chirurgia con intento curativo.⁴³ In casi selezionati pazienti con metastasi isolate ai linfonodi paraortici possono essere valutati per un trattamento definitivo con chemioradioterapia in concomitanza a Cisplatino e 5Fluorouracile.⁴⁴

Metastasi sincrone con tumore primitivo in sede

I pazienti che si presentano ab initio con malattia metastatica devono essere valutati dal gruppo multidisciplinare al fine di integrare al meglio le varie opzioni terapeutiche (terapia sistemica, radioterapia, chirurgia) e di offrire al paziente la miglior qualità di vita possibile.^{45,46}

La radioterapia sul primitivo in questi pazienti ha storicamente un ruolo palliativo/sintomatico. A tal fine schemi di tipo ipofrazionato sono da preferire, con l'obiettivo di minimizzare sia la tossicità che la durata del trattamento.⁴⁷

Dati recenti suggeriscono che la radioterapia sul primitivo possa avere anche un ruolo prognostico in pazienti metastatici. In particolare, una recente analisi retrospettiva del National Cancer Database⁴⁸ ha valutato pazienti con carcinoma anale metastatico di nuova diagnosi trattati con chemioterapia con o senza RT pelvica. 437 pazienti hanno ricevuto la chemioterapia da sola e 1.020 hanno ricevuto la chemioradioterapia pelvica (CRT). La CRT è stata associata a una sopravvivenza mediana superiore (21,3 vs 15,9 mesi) e a tassi di sopravvivenza a 2 anni migliori (46% vs 34%)

La natura retrospettiva della analisi e il possibile bias di selezione non consentono di trarre conclusioni definitive sul ruolo della CRT a dosi terapeutiche nei pazienti metastatici, ma questi dati rinforzano la raccomandazione di una attenta valutazione multidisciplinare di questi pazienti al fine di offrire la miglior strategia terapeutica attuabile.

Ancora più complesso è il setting di seconda linea poiché non esiste uno standard di trattamento chemioterapico per i pazienti con carcinoma squamocellulare dell'ano metastatico dopo una prima terapia con Cisplatino + Fluorouracile.

Agenti potenzialmente attivi in monoterapia sulla base di piccole casistiche sono il Carboplatino,⁴⁶ la Doxorubicina,⁴⁹ il Paclitaxel settimanale,⁵⁰ l'Irinotecan.⁵¹ Alcune casistiche riportano l'attività in seconda linea di regimi di combinazione come lo schema Cisplatino, Paclitaxel e Ifosfamide^{52,53} o di Cetuximab con o senza Irinotecan in pazienti RAS wild type.⁵⁴⁻⁵⁶

Recentemente sono stati pubblicati 2 studi con check-point inibitori (anti-PD1). Uno studio multicentrico di fase 2 con Nivolumab in cui su 37 pazienti pre-trattati si sono osservate 9 risposte (24%) di cui 2 complete⁵⁷ e una stabilizzazione di malattia nel 46% dei casi. Il secondo studio è il Keynote-028, uno studio multi-coorte di fase 1b con Pembrolizumab in tumori PDL-1 positivi (>1%). Tra i 24 pazienti con carcinoma squamoso del canale anale pretrattati si sono osservate 4 risposte parziali (17%), ma nessuna completa.⁵⁸ Sebbene promettenti, questi risultati necessitano di ulteriore validazione all'interno di studi clinici controllati. Anche nel nostro paese è in corso una sperimentazione con check-point inhibitor +/- inibitore di EGFR (studio CARACAS).

BIBLIOGRAFIA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018.
2. Plummer M, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health* 2016; 4 (9):609-16.
3. De Vuyst H, et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124 (7):1626-36.
4. Bosch FX, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*, 2013. 31 Suppl. 7:1-31.
5. Watson AJ, et al. Malignant progression of anal intraepithelial neoplasia. *ANZ J Surg* 2006; 76 (8):715-7.
6. Franceschi S, De Vuyst H. Human papillomavirus vaccines and anal carcinoma. *Curr Opin HIV AIDS* 2009; 4 (1): 57-63.
7. D'Souza G, et al. Incidence and epidemiology of anal cancer in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48 (4):491-9.
8. Patel P, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008; 148 (10): 728-36.
9. Piketty C, et al. Marked increase in the incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients despite treatment with combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2008; 22 (10):1203-11.
10. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17 (6):1471-4.
11. Goh V, et al. Magnetic resonance imaging assessment of squamous cell carcinoma of the anal canal before and after chemoradiation: can MRI predict for eventual clinical outcome? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78 (3): 715-21.
12. Christensen AF, et al. Three-dimensional anal endoscopy may improve detection of recurrent anal Cancer. *Dis Colon Rectum* 2006; 49 (10): 1527-32.
13. Yhim HY, et al. The prognostic significance of tumor human papillomavirus status for patients with anal squamous cell carcinoma treated with combined chemoradiotherapy. *Int J Cancer* 2011; 129 (7):1752-60.
14. Nyitray AG, et al. Prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus infection in men who have sex with women: a cross-national study. *J Infect Dis* 2010; 201 (10): 1498-508.
15. Nyitray AG, et al. Age-specific prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus (HPV) among men who have sex with women and men who have sex with men: the HPV in men (HIM) study. *J Infect Dis* 2011; 203 (1): 49-57.
16. Hernandez BY, et al. Anal human papillomavirus infection in women and its relationship with cervical infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14 (11):2550-6.
17. Goodman MT, et al. Sequential acquisition of human papillomavirus (HPV) infection of the anus and cervix: the Hawaii HPV Cohort Study. *J Infect Dis* 2010; 201 (9):1331-9.
18. Markowitz LE, et al. Seroprevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *J Infect Dis* 2009; 200 (7):1059-67.
19. Scholefield JH, Castle MT, Watson NF. Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg* 2005; 92 (9):1133-6.
20. Solomon D, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287 (16):2114-9.
21. Scott-Sheldon LA, et al. Efficacy of behavioral interventions to increase condom use and reduce sexually transmitted infections: a meta-analysis, 1991 to 2010. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 58 (5):489-98.
22. Watson RA. Human Papillomavirus: Confronting the Epidemic-A Urologist's Perspective. *Rev Urol* 2005; 7 (3): 135-44.
23. Dillner J, et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341:3493.
24. Lampejo T, et al. Prognostic biomarkers in squamous cell carcinoma of the anus: a systematic review. *Br J Cancer* 2010; 103 (12):1858-69.
25. James RD, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 x 2 factorial trial. *Lancet Oncol* 2013; 14 (6):516-24.
26. Gunderson LL, et al. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol* 2012; 30 (35):4344-51.
27. Mitra S, Crane L. Diagnosis, treatment, and prevention of anal cancer. *Curr Infect Dis Rep* 2012; 14 (1) 61-6.
28. Hainsworth A, et al. Perineal reconstruction after abdominoperineal excision using inferior gluteal artery perforator flaps. *Br J Surg* 2012; 99 (4):584-8.
29. Wietfeldt ED, Thiele J. Malignancies of the anal margin and perianal skin. *Clin Colon Rectal Surg* 2009; 22 (2): 127-35.
30. Pineda CE, et al. High-resolution anoscopy targeted surgical destruction of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: a ten-year experience. *Dis Colon Rectum* 2008; 51 (6): 829-35; discussion 835-7.
31. Eng C, et al. The role of systemic chemotherapy and multidisciplinary management in improving the overall survival of patients with metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Oncotarget* 2014; 5 (22): 11133-42.

32. Gnanajothy R, et al. A combined modality therapeutic approach to metastatic anal squamous cell carcinoma with systemic chemotherapy and local therapy to sites of disease: case report and review of literature. *J Gastrointest Oncol* 2016; 7 (3):58-63.
33. Marks DK, Goldstone SE. Electrocautery ablation of highgrade anal squamous intraepithelial lesions in HIV-negative and HIV-positive men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 59 (3):259-65.
34. Ghosn M, et al. Anal cancer treatment: current status and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (8):2294-302.
35. Sebag-Montefiore D, James R, Meadows H. The pattern and timing of disease recurrence in squamous cancer of the anus: mature results from the NCRI ACT II trial. *J Clin Oncol.* 2012;30 [suppl; abstr 4029].
36. Faivre C, Rougier P, Ducreux M, et al. 5-Fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer. *Bull Cancer.* 1999; 86:861-865.
37. Ajani JA, Carrasco CH, Jackson DE, Wallace S. Combination of cisplatin plus fluoropyrimidine chemotherapy effective against liver metastases from carcinoma of the anal canal. *Am J Med.* 1989; 87:221-224.
38. Pathak P, King B, Ohinata A, et al. The treatment of metastatic squamous cell carcinoma (SCCA) of the anal canal: a single institution experience [abstract]. *J Clin Oncol.* 2008;26(15 suppl). Abstract A352.
39. Kim S, François E, André T, Samalin E, Jary M, El Hajbi F, Baba-Hamed N, Pernot S, Kaminsky MC, Bouché O, Desrame J, Zoubir M, Ghiringhelli F, Parzy A, De La Fouchardiere C, Smith D, Deberne M, Spehner L, Badet N, Adotevi O, Anota A, Meurisse A, Vernerey D, Taieb J, Vendrely V, Buecher B, Borg C. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil chemotherapy for metastatic or unresectable locally recurrent anal squamous cell carcinoma (Epitopes-HPV02): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018 Aug;19(8):1094-1106.
40. Kim R, Byer J, Fulp WJ, Mahipal A, Dinwoodie W, Shibata D. Carboplatin and paclitaxel treatment is effective in advanced anal cancer. *Oncology.* 2014;87: 125-132.
41. Sclafani F, Morano F, Cunningham D, Baratelli C, Kallitaki E, Watkins D, Startling N, Chau I, Rao S. Platinum-Fluoropyrimidine and Paclitaxel-Based Chemotherapy in the Treatment of Advanced Anal Cancer Patients. *Oncologist* 2017; 22: 1-7
42. Rao S, Sclafani F, Eng C, et al. ESMO Congress 2018, Proffered paper session – Gastrointestinal tumours, colorectal
43. Pawlik TM, Gleisner AL, Bauer TW, et al. Liver-directed surgery for metastatic squamous cell carcinoma to the liver: results of a multi-center analysis. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14:2807-2816.
44. Hodges JC, Das P, Eng C, et al. Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of squamous cell anal cancer with para-aortic nodal involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75:791.
45. Shridhar R, Shibata D, Chan E, Thomas CR. Anal cancer: current standards in care and recent changes in practice. *CA Cancer J Clin.* 2015 Mar;65(2):139-62.
46. Evans TR, Mansi JL, Glees JP. Response of metastatic anal carcinoma to single agent carboplatin. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1993; 5:57.
47. Carrascosa LA, Yashar CM, Paris KJ, et al. Palliation of pelvic and head and neck cancer with paclitaxel and a novel radiotherapy regimen. *J Palliat Med* 2007; 10:877-881.
48. Wang Y1, Yu X1, Zhao N1, et al. Definitive Pelvic Radiotherapy and Survival of Patients With Newly Diagnosed Metastatic Anal Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019 Jan;17(1):29-37.
49. Fisher WB, Herbst KD, Sims JE, Critchfield CF. Metastatic cloacogenic carcinoma of the anus: sequential responses to adriamycin and cis-dichlorodiammineplatinum (III). *Cancer Treat Rep* 1978; 62:91.
50. Abbas A, Nehme E, Fakih M. Single-agent paclitaxel in advanced anal cancer after failure of cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy. *Anticancer Res* 2011; 31:4637.
51. Grifaichi F, Padovani A, Romeo F, et al. Response of metastatic epidermoid anal cancer to single agent irinotecan: a case report. *Tumori* 2001; 87:58.
52. Golub DV, Civelek AC, Sharma VR. A regimen of taxol, ifosfamide, and platinum for recurrent advanced squamous cell cancer of the anal canal. *Chemother Res Pract* 2011; 2011:163736.
53. Khawandanah M, Baxley A, Pant S. Recurrent metastatic anal cancer treated with modified paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin and third-line mitomycin/cetuximab. *J Oncol Pharm Pract* 2015; 21:232.
54. Phan LK, Hoff PM. Evidence of clinical activity for cetuximab combined with irinotecan in a patient with refractory anal canal squamous-cell carcinoma: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2007; 50:395.
55. Lukan N, Ströbel P, Willer A, et al. Cetuximab-based treatment of metastatic anal cancer: correlation of response with KRAS mutational status. *Oncology* 2009; 77:293.
56. Saif MW, Kontny E, Syrigos KN, Shahrokni A. The Role of EGFR Inhibitors in the Treatment of Metastatic Anal Canal Carcinoma: A Case Series. *J Oncol* 2011; 2011:125467.
57. Morris VK, Salem ME, Nimeiri H, et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017 Apr;18(4):446-453 -132.
58. Ott PA, Piha-Paul SA, Munster P, et al. Safety and anti-tumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal. *Ann Oncol.* 2017 May 1;28(5):1036-104.

Tumori HPV-correlati: Cervice uterina

Domenica Lorusso e AIRTUM Working Group

Oncologia – Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS di Roma - domenica.lorusso@policlinicogemelli.it

CERVICE UTERINA - TUMORI HPV-CORRELATI	
Incidenza	Nel 2019 sono stimati 2.700 nuovi casi (pari all'1,8% di tutti i tumori incidenti nelle donne). Questa neoplasia è più frequente nella fascia giovanile (4% dei casi, quinta neoplasia più frequente).
Mortalità	Nel 2016 sono stati 509 i decessi per tumore della cervice.
Sopravvivenza a 5 anni	In Italia è pari al 68% e mostra lievi differenze tra Nord e Sud/Isole.
Sopravvivenza a 10 anni	In Italia è pari al 61%.
Fattori di rischio	L'infezione da HPV, sessualmente trasmessa, rappresenta la causa necessaria per sviluppare la malattia. Co-fattori immunosoppressivi (concomitante infezione Herpes simplex o HIV virus, fumo e assunzione di estrogeni) facilitano la persistenza dell'infezione e l'insorgenza del carcinoma.
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti. Per ulteriori approfondimenti consultare <i>Linee Guida AIOM</i> nel sito www.aiom.it
Trattamento	

I tumori dell'utero per epidemiologia, fattori di rischio, istologia, storia naturale e terapia sono distinti in tumori della cervice e tumori del corpo; questi ultimi sono trattati nelle schede tumore-specifiche.

Fattori di rischio

Il carcinoma della cervice uterina è al secondo posto nel mondo, dopo la mammella, tra i tumori che colpiscono le donne. Il fattore eziologico di questa neoplasia è rappresentato da un pool di ceppi ad alto rischio del *Papilloma virus* umano¹ a trasmissione per via sessuale. La cancerogenesi è di lunga durata e il carcinoma rappresenta la fase evolutiva finale di una serie di lesioni a rischio progressivamente più alto, che particolarmente nelle fasi iniziali possono peraltro regredire spontaneamente. I fattori di rischio riguardano fondamentalmente tutte le condizioni di trasmissione del virus e di progressione delle lesioni premaligne. Queste condizioni sono favorite da basso livello socio-economico (con scarso accesso alla prevenzione), numero di partner, giovane età di inizio dell'attività sessuale e parità. Nella popolazione del mondo occidentale una sottostima dell'incidenza deriva dal numero di donne a cui è stato asportato l'utero per patologie non tumorali.² La percentuale di donne isterectomizzate varia per età, etnia e area geografica e rappresenta una significativa quota di popolazione "impossibilitata" ad ammalarsi, che concorre alla riduzione del numero dei nuovi casi. L'istotipo squamocellulare è il più diffuso tra i carcinomi cervicali (oltre i due terzi dei casi). L'adenocarcinoma rappresenta una forma meno frequente (13% in Italia).

Incidenza

Sono 2.700 i nuovi casi di tumore della cervice uterina attesi nel 2019.^{Tabella 5}

La possibilità di sviluppare un tumore della cervice nell'arco della vita è pari a 1/172.^{Tabella 4}

In Italia la distribuzione del tumore della cervice è -1% al Centro e -13% al Sud.^{Tabella 16}

Mortalità

Nel 2016 i decessi per il tumore della cervice uterina in Italia sono stati 509. (ISTAT 2016).^{Tabella 8}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni dei tumori del collo dell'utero in Italia è pari al 68%.^{Figura 6} La probabilità di sopravvivere altri 5 anni, avendo superato il primo anno dalla diagnosi è pari al 75% e al 93% dopo 5 anni dalla diagnosi.³

La sopravvivenza a 5 anni mostra lievi differenze tra Nord e Sud.^{Tabella 28} La sopravvivenza a 10 anni in Italia è pari al 61%.³

Prevalenza

In Italia sono circa 57.000 le persone con pregressa diagnosi di tumore della cervice uterina.^{Tabella 23}

Diagnosi precoce

La diagnosi precoce rappresenta l'arma più efficace nella prevenzione del carcinoma della cervice uterina. In Italia la diffusione del Pap-test a livello spontaneo, a partire dagli anni '60 e, soprattutto, l'avvio dei programmi di screening organizzato hanno rappresentato i principali fattori di riduzione dell'incidenza e ancor più della mortalità per questa neoplasia.⁵ I programmi di screening regionali hanno invitato nel 2015 il 76% delle donne in età 25-64 anni. Considerando che il 16% del totale degli inviti era per sottoporsi al test HPV che offre una copertura di 5 anni, la copertura effettiva del Paese è ancora più alta.⁵ Il Piano Nazionale Prevenzione 2014-2018 ha dato indicazione a tutte le Regioni di introdurre il test HPV in sostituzione della citologia come test di primo livello nello screening cervicale entro il 2018. La grande maggioranza delle Regioni si sta organizzando e in un numero significativo hanno già cominciato a invitare le donne (come correttamente riportato nella frase sopra, il 16% di tutte le invitate nel 2015).

Quindi ad oggi in alcune Regioni il test HPV sta progressivamente sostituendo il Pap-test; nelle realtà dove si sta ancora utilizzando quest'ultimo, il test HPV è utilizzato come test di triage in caso di anomalie citologiche di basso grado.

La lunga fase preclinica della malattia e la possibilità di asportare le lesioni precancerose che ne caratterizzano la progressione costituiscono i punti di forza di questo programma di prevenzione secondaria che raggiunge un rapporto costo/beneficio estremamente favorevole. Il carcinoma della cervice uterina riconosce nella displasia severa (H-SIL) la sua lesione preneoplastica. Più del 90% dei casi asintomatici di H-SIL può essere accertato in fase preclinica con l'esame citologico del Pap-test ottenuto

direttamente dalla cervice. La presenza di un Pap-test alterato richiede un'ulteriore valutazione sulla base della diagnosi descrittiva del Pap-test e dei fattori di rischio della paziente. Le lesioni cervicali sospette devono essere sempre biopsiate. Se non c'è una lesione chiaramente invasiva, può essere utilizzata la colposcopia per identificare le aree che richiedono una biopsia e per localizzare la lesione. La biopsia guidata dalla colposcopia, di solito, fornisce un'evidenza clinica sufficiente per una diagnosi accurata. Se la valutazione colposcopica non è soddisfacente o è inconcludente, è necessaria una biopsia con conizzazione della cervice, eseguita mediante escissione con ansa (loop electrical excision procedure, LEEP), con il laser o con il bisturi a lama fredda. Queste procedure consentono inoltre l'eradicazione della quasi totalità delle lesioni preinvasive e di una discreta quota di carcinomi in fase iniziale. L'antigene SCC (squamous cell carcinoma) è l'unico marcatore utilizzato non per la diagnosi ma per il controllo dell'evoluzione clinica di malattia.⁶

Terapia

In generale, gli stadi precoci di malattia possono essere trattati con la sola chirurgia mentre quelli localmente avanzati necessitano di un approccio integrato di radiochemioterapia o di chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia. In particolare nei carcinomi microinvasivi, per lo stadio IA1 l'opzione di scelta è l'isterectomia semplice. In caso di desiderio di conservazione della fertilità, la sola conizzazione può essere una valida alternativa.⁷ La terapia dello stadio IA2 e dello stadio IA1 in presenza di coinvolgimento degli spazi linfovaskolari, visto il rischio di coinvolgimento linfonodale, è rappresentata dall'isterectomia con linfoadenectomia pelvica ed eventualmente paraortica. L'opzione conservativa per le pazienti desiderose di prole prevede, in questo caso, un'ampia conizzazione con la linfoadenectomia.⁸ In caso di malattia più avanzata (stadio IB1, IIA), si possono considerare sia l'opzione chirurgica sia la radioterapia. La scelta viene quindi condizionata dalle caratteristiche della paziente. I vantaggi della chirurgia includono un tempo di trattamento relativamente breve, la possibilità di una valutazione patologica della malattia volta a una migliore identificazione dei fattori prognostici, la conservazione delle ovaie nelle donne giovani e l'assenza degli effetti collaterali, anche a lungo termine, della radioterapia, come la stenosi vaginale, cistiti ed enteriti postattiniche. Dati recenti, in pazienti fortemente motivate alla preservazione della fertilità, in stadio IB1 con volume di malattia <2 cm, consentono strategie chirurgiche conservative (ampia conizzazione) a condizione che una stadiazione chirurgica adeguata del retroperitoneo (linfoadenectomia) documenti l'assenza di positività linfonodale.

Uno studio prospettico randomizzato recentemente pubblicato che confronta la isterctomia con tecnica laparotomica con la laparoscopica è stato chiuso per motivi etici all'analisi ad interim perché ha documentato uno 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%) nelle pazienti sottoposte a isterctomia laparoscopica suggerendo che oggi la laparotomia è la tecnica chirurgica di scelta nel trattamento della patologia cervicale.⁹

Negli stadi localmente avanzati (stadi IB2, IIA con dimensione del tumore >4 cm, III e IVA), il trattamento raccomandato è la radiochemioterapia concomitante con l'u-

tilizzo di regimi a base di platino come radio sensibilizzante, seguita da brachiterapia.¹⁰ La chemioterapia neoadiuvante seguita da isterectomia radicale e linfadenectomia pelvica e paraortica rappresenta un approccio possibile con risposte sovrapponibili alla radioterapia, sebbene una radioterapia adiuvante dopo chirurgia risulti un trattamento necessario in una percentuale di pazienti variabile dal 30 al 50%. Uno studio randomizzato recentemente pubblicato che ha confrontato radiochemioterapia concomitante vs chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia radicale nei carcinomi localmente avanzati della cervice uterina riporta una sopravvivenza libera da progressione più elevata nelle pazienti sottoposte a radioterapia senza nessuna differenza in termini di sopravvivenza globale tra i due bracci di trattamento a fronte di tossicità genito-urinarie impattanti e persistenti fino a due anni dalla conclusione del trattamento radioterapico nel braccio standard. Visti i molteplici bias dello studio (precoce chiusura con sample size finale non raggiunto, primary end point non adeguato, dosi e tipologia di farmaci nel braccio sperimentale ritenuti non standard) la comunità scientifica internazionale aspetterà i risultati di uno studio randomizzato dell'EORTC con disegno simile e analogo obiettivo che saranno pubblicati entro il 2019 prima di decretare come definitivo l'abbandono della chemioterapia neoadiuvante nel trattamento del carcinoma localmente avanzato della cervice uterina.¹¹

Uno studio randomizzato recentemente pubblicato riporta un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione e della sopravvivenza globale in pazienti con carcinoma della cervice uterina localmente avanzato sottoposte a radiochemioterapia concomitante, seguita da chemioterapia sistemica, verso un gruppo di controllo sottoposto alla sola radiochemioterapia concomitante. Lo studio randomizzato confermativo OUTBACK si è concluso, ma i risultati non sono ancora disponibili. Nella malattia metastatica (stadio IVB), l'approccio terapeutico è di sola palliazione e prevede l'utilizzo di platino associato a taxani o a inibitori della topoisomerasi. L'eviscerazione è il trattamento di scelta in caso di recidiva o persistenza di malattia pelvica centrale dopo la radiochemioterapia convenzionale (National Comprehensive Cancer Network, 2009).

Uno studio recentemente pubblicato ha dimostrato come l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia con cisplatino-paclitaxel o paclitaxel-topotecan aumenti di circa 3 mesi la sopravvivenza libera da progressione (5,9 vs 8,2 mesi; HR 0,67) e di circa 4 mesi la sopravvivenza globale (13,3 vs 17 mesi; HR 0,71) rispetto alla sola chemioterapia.¹¹ Il trattamento con il farmaco antiangiogenetico si accompagna a un aumento di rischio di ipertensione arteriosa (25%), fistole (6%) ed eventi tromboembolici (8%) che vanno controbilanciati con l'efficacia e i costi del trattamento. Sulla base di questo studio, il bevacizumab ha ricevuto l'indicazione in combinazione alla chemioterapia con cisplatino-paclitaxel o paclitaxel-topotecan per il trattamento di prima linea della malattia avanzata e recidivante.¹²

Nuove opportunità di cura sembrano arrivare dall'immunoterapia, considerata un'opzione interessante in un tumore legato a un'infezione e come tale con un elevato infiltrato infiammatorio e che esprime in più del 90% dei casi il PD-L1.

In uno studio di fase II su 24 pazienti affette da carcinoma della cervice recidivato e/o metastatico, pretrattate con mediamente due precedenti linee di chemioterapia, radioterapia e un 42% di loro anche con bevacizumab, pembrolizumab alla dose di 10

mg/kg ogni 2 settimane, ha registrato un tasso di risposte obiettive del 17%, una overall survival mediana di 9 mesi e un beneficio clinico in termini di stabilità di malattia che rendeva il 21% delle pazienti libero da progressione a 6 mesi.¹³

All'ultimo congresso ASCO Hollebecque et al hanno riportato i risultati di uno studio di fase 2 con nivolumab in 24 pazienti con carcinomi HPV correlati (vulva, vagina e cervice uterina): un tasso di risposte del 20% e un controllo di malattia nel 71% delle pazienti sono stati descritti. Particolarmente interessante il dato che tutte le risposte si sono registrate nelle 19 pazienti affette da carcinoma della cervice (RR 26.3%) e che erano indipendenti dall'espressione di PDL1.¹⁴

I risultati dello studio GOG 158 recentemente pubblicati con pembrolizumab 200 mg flat dose q 21 in una popolazione di 98 pazienti con carcinoma della cervice avanzato/metastatico pesantemente pretrattate riportano un tasso di risposte del 14.6% nelle pazienti PDL1 positive con una PFS di 2.1 mesi e una OS di 11 mesi e il farmaco ha recentemente ricevuto l'approvazione FDA per il trattamento delle pazienti con carcinoma della cervice avanzato/metastatico PDL-1 positive (CPS score positivo rispetto a un companion test approvato da FDA).¹⁵

BIBLIOGRAFIA

1. International Agency for Research on Cancer. IARC Monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Human Papillomaviruses. IARC, Lyon 1995 [updated 1997]. http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol64/volume_64.pdf
2. Redburn JC, Murphy MFG. Hysterectomy prevalence and adjusted cervical and uterine cancer rates in England and Wales. *Brit J Obstet Gynaecol* 2001; 108:388-95.
3. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia - Rapporto 2016. Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2017; 41 (2): Suppl.1.
4. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, Report 2014. Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. Italian cancer figures, Report 2014. Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6 Suppl. 1):1-144.
5. Osservatorio nazionale Screening. <http://www.osservatorionazionale screening.it/content/i-numeri-degli-screening>
6. Jeong BK, Choi DH, Huh SJ, et al. The role of squamous cell carcinoma antigen as a prognostic and predictive factor in carcinoma of uterine cervix. *Radiat Oncol J* 2011; 29:191-8.
7. Burghardt E, Holzer E. Diagnosis and treatment of micro-invasive carcinoma of the cervix uteri. *Obstet Gynecol* 1977; 49:641-53.
8. Shepherd JH, Crawford RAF, Oram DH. Radical trachelectomy: a way to preserve fertility in the treatment of early cervical cancer? *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:912-6.
9. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, Buda A, Yan X, Shuzhong Y, Chetty N, Isla D, Tamura M, Zhu T, Robledo KP, Gebiski V, Asher R, Behan V, Nicklin JL, Coleman RL, Obermair A. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 15;379(20):1895-1904. doi: 10.1056/NEJMoa1806395. Epub 2018 Oct 31. PubMed PMID: 30380365.
10. Song S, Rudra S, Hasselle MD, et al. The effect of treatment time in locally advanced cervical cancer in the era of concurrent chemoradiotherapy. *Cancer* 2013; 119 (2):325-31.
11. Gupta S, Maheshwari A, Parab P, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Patients With Stage IB2, IIA, or IIB Squamous Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2018 Feb 12; JCO2017759985.
12. Tewary K, Sill M, Long IIIH, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *NEJM* 2014; 370 (8):734-43.
13. Frenel JS, Le Tourneau C, O'Neil BH, et al. Pembrolizumab in patients with advanced cervical squamous cell Cancer: Preliminary results from the phase Ib KEYNOTE-028 study. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl., Abstr 5515).
14. Antoine Hollebecque, Tim Meyer, Kathleen N. Moore et al. An open-label, multicohort, phase I/II study of nivolumab in patients with virus-associated tumors [CheckMate 358]: Efficacy and safety in recurrent or metastatic [R/M] cervical, vaginal, and vulvar cancers. *JCO* 2017 abstr 5504
15. Chung HC, Ros W, Delord JP, Perets R, Italiano A, Shapira-Frommer R, Manzuk L, Piha-Paul SA, Xu L, Zeigenfuss S, Pruitt SK, Leary A. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2019 Apr 3; JCO1801265. doi:10.1200/JCO.18.01265. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30943124.

Tumori HPV-correlati: Orofaringe

Marco Merlano e AIRTUM Working Group

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

merlano.m@ospedale.cuneo.it

OROFARINGE - TUMORI HPV-CORRELATI	
Incidenza	In Italia sono attesi nel 2019 circa 1.900 nuovi casi, di cui circa 1.500 tra gli uomini.
Mortalità	Dato non disponibile.
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni è pari al 39%.
Sopravvivenza a 10 anni	Dato non disponibile.
Fattori di rischio	
Diagnosi	Leggere il paragrafo sottostante.
Trattamento	Leggere il paragrafo sottostante.

Incidenza

Si stimano circa 1.900 nuovi casi di tumori dell'orofaringe nel 2019, di cui 1.500 tra gli uomini.

Mortalità

Non sono disponibili dati di mortalità per i tumori dell'orofaringe.

Sopravvivenza

La sopravvivenza media a 5 anni si attesta intorno al 39%.

Prevalenza

In Italia gli individui con diagnosi di tumore dell'orofaringe sono circa 6.500. Il tasso di prevalenza è più alto nelle regioni del Nord. Circa il 50% dei casi prevalenti ha affrontato la diagnosi da oltre 5 anni. La proporzione maggiore di casi prevalenti si osserva nella fascia di età 75+(63/100.000).

La presenza del virus HPV, in particolare le forme 16 e 18, è stata dimostrata nei tumori di testa e collo a partire dagli anni '80, ma solo il tumore orofaringeo HPV-correlato è un'entità nosologica con caratteristiche cliniche e prognostiche proprie.

Si differenzia nettamente dalla forma non HPV, che riconosce gli stessi fattori di rischio dei tumori della testa e del collo (vedi). Il paziente tipico è infatti di età media più giovane, spesso sotto i 50 anni, di classe socio-economica più elevata, non fumatore né bevitore. Si ritiene che un fattore di rischio maggiore sia rappresentato dal sesso orale.

Frequentemente la neoplasia è caratterizzata da una lesione primitiva relativamente piccola, ma associata ad importante interessamento linfonodale. Non raramente i linfonodi coinvolti hanno aspetto cistico.

Le metodiche di stadiazione sono analoghe a quelle utilizzate per gli altri tumori di testa e collo. La diagnosi definitiva viene fatta mediante l'identificazione di proteine

virali nella biopsia (E1, E6, E7) o, come surrogato largamente utilizzato, con la determinazione immunistochemica di P16.¹

La prognosi dei pazienti con tumore orofaringeo HPV positivo è nettamente migliore di quella dei tumori equivalenti virus negativi. Ad esempio, la sopravvivenza a 5 anni riportata in uno studio inglese² è doppia nei pazienti con tumore orofaringeo HPV positivo (circa 80%) in confronto ai pazienti HPV negativi (circa 40%). Inoltre, la stessa esperienza conferma che l'eziologia virale della neoplasia è il fattore prognostico (e predittivo) in assoluto più importante, superando per peso la classificazione TNM e quella in stadi. Per questo motivo è stata introdotta una classificazione clinica specifica per i tumori orofaringei HPV positivi. Il trattamento è fino ad oggi identico a quanto previsto per i tumori di testa e collo non HPV-correlati (vedi), ma sono in corso studi per valutare la possibilità di usare trattamenti meno aggressivi.³ È però da sottolineare che due studi condotti con questo obiettivo e recentemente pubblicati, hanno riportato risultati negativi con trattamenti deintensificati, rispetto al trattamento standard chemio-radiante.^{4,5}

BIBLIOGRAFIA

1. Vivenza D, Lo Nigro C, Denaro N, et al. E1 detection as prognosticator in human papillomavirus-positive head and neck cancers. *Int J Biol Markers* 2016; 31 (2):0. doi:10.5301/ijbm.5000193. Epub 2016 Mar 22.
2. Oguejiofor KK, Hall JS, Douglas C, et al. The prognostic significance of the biomarker p16 oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Clin Oncol* 2013; 25:630-8.
3. Laskar SG, Swain M. HPV positive oropharyngeal cancer and treatment deintensification: how pertinent is it? *J Cancer Res Ther* 2015; 11:6-9.
4. Mehanna H, Robinson M, Hartley A et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomized controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393: 51-60
5. Gillison ML, Trotti AM, Harris J et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomized, multicenter, non inferiority trial. *Lancet* 2019; 393:40-50

Tumori HPV-correlati: Pene

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

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

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

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

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

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

PENE - TUMORI HPV-CORRELATI	
Incidenza	In Italia sono attesi 500 nuovi casi nel 2019.
Mortalità	Dato non disponibile.
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni è pari al 74%.
Sopravvivenza a 10 anni	Dato non disponibile.
Fattori di rischio	Il Papilloma virus umano (HPV) è un fattore di rischio, anche se la sola infezione non è probabilmente sufficiente a causare il tumore in un uomo sano e immunocompetente. Altri possibili fattori di rischio sono il fumo di sigaretta, l'infezione da altri agenti microbici e l'immunosoppressione.
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti. Per ulteriori approfondimenti consultare <i>Linee Guida AIOM</i> nel sito www.aiom.it
Trattamento	

Fattori di rischio

Gli uomini non circoncisi nell'infanzia presentano un rischio maggiore per il cancro del pene e almeno uno studio suggerisce che questo rischio sia mediato dalla presenza di fimosi. Il DNA del *Papilloma virus* umano (HPV) può essere identificato nel 30-50% di tutti i carcinomi del pene.¹⁻⁴ Una revisione sistematica della letteratura su 1.466 uomini con tumore al pene, ha mostrato che il 47% dei casi era associato a HPV, in particolare ai ceppi più comuni HPV-16 e HPV-18 (rispettivamente 60 e 13%).² Esiste inoltre un'associazione ancora più forte fra positività ad HPV e lesioni squamose intraepiteliali ad alto grado.⁴ L'incidenza del cancro del pene è inoltre circa 4-8 volte superiore negli uomini con infezione da HIV rispetto ai soggetti sani, anche se la correlazione non è stata tutt'ora chiarita. Infatti l'infezione da HIV potrebbe essere direttamente responsabile dell'aumentata incidenza della neoplasia o, indirettamente, esponendo i pazienti a maggior rischio di infezione da HPV. L'esposizione al tabacco rappresenta un altro fattore di rischio di sviluppo del tumore del pene in maniera dose-dipendente.⁵⁻⁷ L'associazione tra il fumo e il cancro del pene è indipendente da fattori confondenti noti (come la storia sessuale).⁵ Si ipotizza che il fumo di sigaretta possa aumentare la probabilità del cancro del pene inibendo la funzione delle cellule di Langerhans presentanti l'antigene, con un conseguente effetto dannoso sulla sorveglianza del sistema immunitario.⁷

Incidenza

Si stimano circa 500 nuovi casi di carcinoma del pene nel 2019.

Mortalità

Non sono disponibili dati di mortalità per il carcinoma del pene.

Sopravvivenza

La prognosi del carcinoma del pene è da considerarsi sostanzialmente favorevole. La sopravvivenza media a 5 anni si attesta infatti intorno al 74%.

Prevalenza

In Italia gli uomini vivi con diagnosi di tumore del pene sono circa 5.000. Il tasso di prevalenza è simile nelle varie aree geografiche.

Diagnosi

La diagnosi di carcinoma del pene dovrebbe essere sospettata negli uomini che presentano una massa o un'ulcera del pene, in particolare in quelli che non sono stati circoncisi. La diagnosi richiede sempre conferma tramite biopsia. La valutazione iniziale di una massa o di un'ulcera del pene dipende dal fatto che la presentazione clinica suggerisca una maggiore probabilità di infezione o malignità.

Se un'infezione sembra essere più probabile (ad esempio, eritema, gonfiore), può essere indicato un ciclo di 4-5 settimane di antifungini o antibiotici. L'uso di steroidi è riservato a pazienti con diagnosi confermata da biopsia di una lesione infiammatoria (ossia *lichen sclerosus*). Le lesioni che non si risolvono dopo sei settimane o che progrediscono durante terapia antibiotica o antifungina in qualsiasi momento dovrebbero essere biopsiate.

Per gli uomini che presentano una lesione del pene sospetta per malignità o con linfadenopatie associate, si dovrebbe procedere con una biopsia immediata della lesione. Se questa è positiva, è indicata la valutazione dei linfonodi regionali.

La presenza di altri segni fisici (ad esempio, noduli cutanei e/o subcutanei) o sintomi (cachessia, confusione, tosse o dolore osseo) può indicare la presenza di lesioni metastatiche distanti o anomalie metaboliche come l'ipercalcemia. Tali pazienti necessitano di una valutazione completa tramite esami di laboratorio e di imaging oltre alla biopsia.

Terapia

Una resezione completa con margini negativi rimane l'unico potenziale trattamento curativo per i pazienti con patologia resecabile. Il trattamento varia a seconda che la lesione sia associata ad un basso o elevato rischio di recidiva.

Gli uomini con un **basso rischio di recidiva** sono candidati a trattamenti miranti alla preservazione dell'organo come l'escissione limitata, il cui obiettivo è quello di preservare la maggior parte dell'anatomia del pene. Ad oggi, sono disponibili pochi dati sui risultati a lungo termine per confrontare l'efficacia dell'escissione limitata rispetto all'amputazione del pene.⁸⁻¹⁰ Uno studio recente condotto nel Regno Unito ha analizzato i risultati di 179 pazienti trattati nel corso di un periodo di otto anni con procedure chirurgiche conservative,¹¹ dove la distanza media tra il tumore e il margine di resezione era di circa 5 mm. Ad un follow-up mediano di 39 mesi (range 4-107), il tasso di recidiva locale è stato del 9%. I fattori predittivi di recidiva locale erano il grado tumorale e la presenza di invasione linfovaskolare.

Ulteriori strategie di conservazione dell'organo includono:

Terapia topica. Sia il fluorouracile (crema di 5% FU applicata a giorni alterni per quattro o sei settimane) sia la crema a base di imiquimod (5% di crema applicata cinque giorni alla settimana per quattro o sei settimane) vengono utilizzati per trattare il carcinoma in situ. Tuttavia, i dati sui risultati a lungo termine con il trattamento topico sono limitati a causa delle piccole dimensioni degli studi.^{12,13}

Ablazione laser. L'ablazione laser utilizza una sorgente di energia laser per penetrare nel letto tumorale. Le fonti di energia comunemente utilizzate includono anidride carbonica (CO₂), argon, Nd: YAG e potassio titanile fosfato.¹⁴ L'ablazione laser è associata a un elevato tasso di ripresa dell'attività sessuale,¹⁵ ma appare più efficace nei pazienti con carcinoma in situ.

Chirurgia micrografica di Mohs. La chirurgia micrografica di Mohs (MMS) comporta l'escissione stratificata della lesione tumorale. Viene eseguita in più sessioni e fornisce una maggiore precisione mentre massimizza la conservazione dell'organo. Può trovare indicazione per lesioni in situ e T1.

Radioterapia. Può trovare indicazione per lesioni da in situ a T1 o per lesioni più grandi negli uomini che non sono candidati alla chirurgia. La RT può essere somministrata sia tramite fascio esterno che con tecniche di brachiterapia interstiziale. Tuttavia, una revisione sistematica della letteratura del 2009 ha dimostrato che il tasso di controllo del tumore utilizzando il fascio esterno di RT sembrava essere inferiore alla brachiterapia interstiziale.¹⁶

La scelta tra queste opzioni dipende dalla competenza locale disponibile e dalla preferenza del paziente.

Negli uomini con un **elevato rischio di recidiva** il trattamento deve essere l'amputazione del pene. La necessità di un intervento chirurgico demolitivo si basa sulle caratteristiche del tumore primario (grading, invasione linfovaskolare) e sulla presenza o assenza di linfonodi inguinali palpabili. Sono considerati ad elevato rischio di recidiva i pazienti con tumori da T2 a T4 o da grado 3 (di qualsiasi T). Questi pazienti non sono generalmente candidati a un intervento conservativo e mostrano tassi di recidiva dopo penectomia che variano dal 3 al 33%.

Questi pazienti dovrebbero ricevere anche una dissezione terapeutica dei linfonodi inguinali che rappresenta il mezzo più affidabile per stabilire la presenza o assenza di metastasi nodali e contemporaneamente per trattare la malattia eventualmente presente.^{17,18} Per gli uomini con positività linfonodale, il controllo della malattia a lungo termine può essere raggiunto nel 90% dei casi utilizzando questo approccio.¹⁹⁻²¹

Gli uomini che presentano un tumore primario non resecabile, un'adenopatia inguinale *bulky* o un coinvolgimento bilaterale dei linfonodi inguinali non sono generalmente candidati al trattamento chirurgico al momento della diagnosi, anche se tecnicamente fattibile. In questo setting è consigliabile un approccio chemioterapico neoadiuvante²²⁻²⁵ con 4 cicli di TIP, che è considerato il regime standard di trattamento. Il regime TIP prevede la somministrazione di paclitaxel (T, 175 mg/m² somministrato in tre ore il giorno 1), ifosfamide (I, 1.200 mg/m² nei giorni 1 a 3) e cisplatino (P, 25 mg/m² nei giorni 1 a 3) ogni tre o quattro settimane.^{22,23} Questa raccomandazione si basa su uno studio di fase II condotto in uomini con un tumore del pene avanzato tratta-

ti con TIP. Questo studio ha evidenziato una risposta obiettiva in 39 dei 60 pazienti valutabili (65%), con 10 pazienti che hanno ottenuto lo status pN0 dopo la resezione chirurgica.²³ Il tasso di sopravvivenza a 5 anni tra i pazienti che hanno ottenuto una risposta obiettiva è stato del 50% rispetto all'8% dei pazienti con malattia progressiva durante la chemioterapia.²³

Per i pazienti che presentano o che sviluppano **malattia disseminata**, il trattamento dovrebbe essere deciso sulla base dello stato e dei sintomi del paziente.²⁶ Per gli uomini con un buon Performance Status (Karnofsky >80) si dovrebbe prendere in considerazione un trattamento chemioterapico. Per tutti gli altri è preferibile la *best supportive care*. Il trattamento chemioterapico è associato a un tasso di risposta complessivo fino al 30-38%.^{25,27-29} Una revisione sistematica della letteratura del 2010 ha concluso che i regimi contenenti cisplatino risultano essere più attivi.³⁰ Sebbene la bleomicina abbia un livello di attività simile, il suo utilizzo è stato associato a un'elevata incidenza di tossicità polmonare.²⁷ Sono stati identificati regimi di combinazione attiva nel carcinoma del pene, ma non ci sono studi clinici per stabilire il regime terapeutico migliore. La scelta dovrebbe essere basata sulla preferenza del paziente e del clinico dopo una considerazione individuale delle tossicità potenziali. I regimi attivi includono:

- paclitaxel, ifosfamide, cisplatino (TIP);
- cisplatino (100 mg/m² IV al primo giorno) e fluorouracile (1.000 mg/m²/giorno IV nei giorni 1 a 5) ogni tre-quattro settimane;³¹
- cisplatino (80 mg/m² al giorno 1) più irinotecan (60 mg/m² nei giorni 1, 8 e 15) – cicli ogni 4 settimane.²⁸

Altri farmaci potenzialmente attivi sono il panitumumab e il cetuximab.^{32,33} Anche gli inibitori tirosin-chinasici (sunitinib, sorafenib) hanno dimostrato una qualche attività in questo setting.³⁴

Per i pazienti che progrediscono dopo la chemioterapia iniziale, la prognosi è infausta con una sopravvivenza mediana inferiore a sei mesi³⁵ e pertanto, quando possibile, si dovrebbe offrire a questi pazienti la possibilità di partecipazione a studi clinici.

BIBLIOGRAFIA

1. Bezerra AL, Lopes A, Santiago GH, et al. Human papillomavirus as a prognostic factor in carcinoma of the penis: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. *Cancer* 2001; 91:2315.
2. Lont AP, Kroon BK, Horenblas S, et al. Presence of high-risk human papillomavirus DNA in penile carcinoma predicts favorable outcome in survival. *Int J Cancer* 2006; 119:1078.
3. Miralles-Guri C, Bruni L, Cubilla AL, et al. Human papillomavirus prevalence and type distribution in penile carcinoma. *J Clin Pathol* 2009; 62:870.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human papillomavirus-associated cancers - United States, 2004-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61:258.
5. Dillner J, von Krogh G, Horenblas S, Meijer CJ. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. *Scand J Urol Nephrol* 2000; Suppl.189.
6. Harish K, Ravi R. The role of tobacco in penile carcinoma. *Br J Urol* 1995; 75:375.
7. Holly EA, Palefsky JM. Factors related to risk of penile cancer: new evidence from a study in the Pacific Northwest. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:2.
8. Minhas S, Kayes O, Hegarty P, et al. What surgical resection margins are required to achieve oncological control in men with primary penile cancer? *BJU Int* 2005; 96:1040.
9. Pietrzak P, Corbishley C, Watkin N. Organ-sparing surgery for invasive penile cancer: early follow-up data. *BJU Int* 2004; 94:1253.
10. Brown G, Khadra A, Abdelraheem A, et al. Predictors of penile cancer recurrence following conservative surgical resection (Abstract 995). *Eur Urol* 2009; 8(Suppl.):369.
11. Philippou P, Shabbir M, Malone P, et al. Conservative

- surgery for squamous cell carcinoma of the penis: resection margins and long-term oncological control. *J Urol* 2012; 188:803.
12. Minhas S, Manseck A, Watya S, Hegarty PK. Penile Cancer-prevention and premalignant conditions. *Urology* 2010;76: S24.
 13. Alnajjar HM, Lam W, Bolgeri M, et al. Treatment of carcinoma in situ of the glans penis with topical chemotherapy agents. *Eur Urol* 2012; 62:923.
 14. Pettaway CA, Davis JW. Contemporary Management of Penile Carcinoma. Part I: Overview of Epidemiology, Diagnosis, Staging and Management of the Primary Tumor. *AUA Update Series* 2012; 15:149.
 15. Windahl T, Skeppner E, Andersson SO, Fugl-Meyer KS. Sexual function and satisfaction in men after laser treatment for penile carcinoma. *J Urol* 2004; 172:648.
 16. Crook J, Ma C, Grimard L. Radiation therapy in the management of the primary penile tumor: an update. *World J Urol* 2009; 27:189.
 17. McDougal WS. Carcinoma of the penis: improved survival by early regional lymphadenectomy based on the histological grade and depth of invasion of the primary lesion. *J Urol* 1995; 154:1364.
 18. Heyns CF, van Vollenhoven P, Steenkamp JW, et al. Carcinoma of the penis-appraisal of a modified tumour-staging system. *Br J Urol* 1997; 80:307.
 19. Coblentz TR, Theodorescu D. Morbidity of modified prophylactic inguinal lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol* 2002; 168:1386.
 20. McDougal WS, Kirchner FK Jr, Edwards RH, Killion LT. Treatment of carcinoma of the penis: the case for primary lymphadenectomy. *J Urol* 1986; 136:38.
 21. Kroon BK, Horenblas S, Lont AP, et al. Patients with penile carcinoma benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastases. *J Urol* 2005; 173:816.
 22. Pagliaro LC, Williams DL, Daliani D, et al. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 2010; 28:3851.
 23. Dickstein RJ, Munsell MF, Pagliaro LC, Pettaway CA. Prognostic factors influencing survival from regionally advanced squamous cell carcinoma of the penis after preoperative chemotherapy. *BJU Int* 2016; 117:118.
 24. Djajadiningrat RS, Bergman AM, van Werkhoven E, et al. Neoadjuvant taxane-based combination chemotherapy in patients with advanced penile cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2015; 13:44.
 25. Nicholson S, Hall E, Harland SJ, et al. Phase II trial of docetaxel, cisplatin and 5FU chemotherapy in locally advanced and metastatic penis cancer (CRUK/09/001). *Br J Cancer* 2013; 109:2554.
 26. Connell CF, Berger NA. Management of advanced squamous cell carcinoma of the penis. *Urol Clin North Am* 1994;21:745.
 27. Haas GP, Blumenstein BA, Gagliano RG, et al. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis: a Southwest Oncology Group study. *J Urol* 1999; 161:1823.
 28. Theodore C, Skoneczna I, Bodrogi I, et al. A phase II multicentre study of irinotecan (CPT 11) in combination with cisplatin (CDDP) in metastatic or locally advanced penile carcinoma (EORTC PROTOCOL 30992). *Ann Oncol* 2008; 19:1304.
 29. Di Lorenzo G, Federico P, Buonerba C, et al. Paclitaxel in pretreated metastatic penile cancer: final results of a phase 2 study. *Eur Urol* 2011; 60:1280.
 30. Pettaway CA, Pagliaro L, Theodore C, Haas G. Treatment of visceral, unresectable, or bulky/unresectable regional metastases of penile cancer. *Urology* 2010; 76: S58.
 31. Shammas FV, Ous S, Fossa SD. Cisplatin and 5-fluorouracil in advanced cancer of the penis. *J Urol* 1992; 147:630.
 32. Necchi A, Nicolai N, Colecchia M, et al. Proof of activity of anti-epidermal growth factor receptor-targeted therapy for relapsed squamous cell carcinoma of the penis. *J Clin Oncol* 2011; 29 : e650.
 33. Carthon BC, Ng CS, Pettaway CA, Pagliaro LC. Epidermal growth factor receptor-targeted therapy in locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int* 2014; 113:871.
 34. Zhu Y, Li H, Yao XD, et al. Feasibility and activity of sorafenib and sunitinib in advanced penile cancer: a preliminary report. *Urol Int* 2010; 85:334.
 35. Wang J, Pettaway CA, Pagliaro LC. Treatment for metastatic penile cancer after first-line chemotherapy failure: analysis of response and survival outcomes. *Urology* 2015; 85:1104.

Tumori HPV-correlati: Vagina

Francesco Raspagliesi¹, Giorgio Bogani², Umberto Leone Roberti Maggiore³, e AIRTUM Working Group

¹Unità di Oncologia Ginecologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano
francesco.raspagliesi@istitutotumori.mi.it

²Unità di Oncologia Ginecologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano - giorgio.bogani@istitutotumori.mi.it

³Unità di Oncologia Ginecologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano - umberto.leone@istitutotumori.mi.it

VAGINA - TUMORI HPV-CORRELATI	
Incidenza	In Italia sono attesi 200 nuovi casi nel 2019.
Mortalità	Dato non disponibile.
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni è pari al 39%.
Sopravvivenza a 10 anni	Dato non disponibile.
Fattori di rischio	HPV, HIV, età, numero di partner sessuali, età del primo rapporto, fumo di sigaretta, uso di alcolici, dietilstilbestrolo, adenosi vaginale.
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti. Per ulteriori approfondimenti consultare
Trattamento	<i>Linee Guida AIOM</i> nel sito www.aiom.it

Fattori di rischio

La maggior parte dei tumori della vagina è mediata dalla presenza di infezione da HPV, come nel carcinoma della cervice uterina.¹ Uno studio caso-controllo che ha incluso 156 donne con carcinoma *in situ* o invasivo della vagina ha mostrato la presenza di anticorpi anti-HPV sottotipi 16 e 18 in oltre la metà delle pazienti.² Pertanto, i tipici fattori di rischio del carcinoma vaginale sono simili a quelli del carcinoma della portio: alto numero di partner sessuali, precoce età al primo rapporto, fumo di sigaretta.^{2,3} Altri fattori di rischio associati all'insorgenza di cancro della vagina sono rappresentati da: età avanzata, consumo di alcolici, HIV. Inoltre, esposizione in utero a dietilstilbestrolo (DES) e adenosi vaginale correlano con un'aumentata incidenza del tumore vaginale.⁴⁻⁶

Il DES è un farmaco ormonale che veniva comunemente prescritto tra il 1940 e il 1970 per la prevenzione del parto pre-termine. È stato osservato come tra le figlie di pazienti che avevano assunto durante la gravidanza DES vi fosse un'insorgenza di adenocarcinoma a cellule chiare della vagina (o meno frequentemente della cervice) molto superiore rispetto all'incidenza attesa. Il rischio era maggiore nel caso in cui il farmaco fosse assunto entro le 16 settimane di gravidanza. L'età media di comparsa del tumore era pari a 19 anni. Inoltre, le figlie di pazienti che avevano assunto DES durante la gravidanza sono anche a maggior rischio di sviluppare displasie cervicali (CIN) e vaginali (VAIN) di alto grado. Nel 1971 l'uso del DES in gravidanza fu vietato dalla Food and Drug Administration (FDA).⁶

Normalmente, la vagina è ricoperta da cellule piatte chiamate squamose. In circa il 40% delle donne che abbiano già avuto il menarca, la vagina può presentare una o più aree, dette di adenosi, caratterizzate dalla presenza di cellule di rivestimento ghiando-

lare invece che squamose. Tali cellule sono simili a quelle che si trovano a livello delle ghiandole della portio, dell'endometrio e delle salpingi. La presenza di adenosi è stata correlata all'insorgenza di adenocarcinoma a cellule chiare della vagina. La totalità delle pazienti nate da madri che avessero assunto DES durante la gravidanza presenta adenosi vaginale.⁷

Incidenza

Una diagnosi di carcinoma *in situ* o invasivo della vagina (più comunemente di tipo squamoso) viene posta in circa 1 donna ogni 100.000.^{8,9} L'età media alla diagnosi in caso di un carcinoma squamoso è di circa 60 anni, sebbene talvolta sia diagnosticato in pazienti tra i venti e i trent'anni.

Mortalità

Il tasso di mortalità riflette la bassa incidenza del tumore vaginale. Nel 2014, nel Regno Unito 110 donne sono morte per un tumore vaginale, dato corrispondente a <1% del totale di donne morte per tumore in generale. Metà delle pazienti decedute ogni anno per carcinoma vaginale nel Regno Unito ha un'età superiore ai 75 anni, con un picco di mortalità tra gli 85 e gli 89 anni. Dagli anni '70 ad oggi la mortalità per cancro della vagina è diminuita di oltre il 40% nel Regno Unito.¹⁰ Negli USA, è stato stimato che nel 2016 sono stati diagnosticati 4.810 nuovi casi di cancro della vagina e 1.240 donne sono decedute per tale patologia.¹¹

Sopravvivenza

In Italia la sopravvivenza a 5 anni per tutti i tumori della vagina è pari al 39%. La sopravvivenza per stadio di malattia è pari a 84%, 75%, 57% e 31% per lo stadio FIGO I, II, III e IV, rispettivamente. Complessivamente, la sopravvivenza a 5 anni dell'adenocarcinoma è del 60% e del melanoma vaginale del 13%.¹²

Diagnosi

La sintomatologia del carcinoma invasivo della vagina, assai simile a quella del carcinoma cervicale, è rappresentata da una perdita ematica vaginale, talvolta associata a leucoxantorrea, dolore o dispareunia. L'esame speculare evidenzia una lesione ulcerata oppure esofitica, localizzata più frequentemente nel terzo superiore della parete vaginale posteriore.

In caso di tumore in stadio avanzato si possono associare costipazione, cistalgia/cistite, dolore pelvico cronico. La diagnosi definitiva deve essere fatta con la biopsia (ambulatoriale o in anestesia) di questa lesione macroscopica. Per definire un carcinoma come primitivo della vagina, deve essere esclusa la sua origine dal collo e dal corpo dell'utero e pertanto la colposcopia e l'isteroscopia ovvero il curettage endouterino sono dirimenti.

Una neoplasia che interessa cervice e vagina ed è istologicamente compatibile con l'origine in entrambe le sedi va classificata come neoplasia della cervice. Analogamente una neoplasia che interessa vulva e vagina ed è istologicamente compatibile con l'origine in entrambe le sedi va classificata come neoplasia della vulva. Una massa tumorale limitata all'uretra deve essere classificata come carcinoma dell'uretra. Per un'adeguata

stadiazione è necessaria un'accurata visita ginecologica con esplorazione rettale, che deve essere eseguita da ginecologi oncologi.

La visita in anestesia può essere utile soprattutto quando la neoplasia sembra superare i limiti della vagina. È indicata inoltre l'esecuzione della radiografia del torace.

La cistoscopia e la rettoscopia sono necessarie per evidenziare e/o escludere un eventuale interessamento di vescica o retto. Esami molto utili per valutare la diffusione loco-regionale della neoplasia e pianificare razionalmente la terapia sono rappresentati dalla TC e dalla RMN. È molto promettente, ma ancora da verificare, l'utilizzo della PET in questi casi.

La stadiazione FIGO del carcinoma della vagina è clinica, il che significa che lo stadio di malattia non è influenzato dal reperto chirurgico, anche qualora corrispondesse a uno stadio più avanzato.¹³ La stadiazione non vale per il melanoma vaginale che viene stadionato secondo i criteri validi per il melanoma cutaneo. La Tabella 36 riporta la descrizione degli stadi di malattia.

Non esistono studi randomizzati o prospettici che indichino quale sia il follow-up ottimale di pazienti affette da carcinoma della vagina.¹⁴ Non c'è alcuna evidenza che metodiche di diagnostica per immagini o l'esecuzione di una citologia vaginale siano superiori a un accurato esame obiettivo ginecologico nell'identificare recidive di carcinoma vaginale. In generale la raccomandazione è di eseguire almeno una visita ogni tre-quattro mesi il primo anno, ogni sei mesi il secondo anno e ogni anno successivamente.

Terapia

Le pazienti devono essere trattate presso Centri di riferimento, data la rarità di questa patologia, la complessità del trattamento e la possibilità, in casi selezionati, di conservare la funzionalità vaginale. In ogni caso la strategia terapeutica va concordata e condivisa dal ginecologo oncologo e dal radioterapista. Essendo la patologia molto rara e non avendo a disposizione degli studi controllati che consentano di uniformare i trattamenti, le pazienti devono essere inviate tutte a un'unità di riferimento di III livello, per individualizzare i trattamenti in base allo stadio della malattia ed al sito di coinvolgimento della vagina.

Ci si basa quindi sui report dei trattamenti descritti dai Centri che hanno visto e trattato un adeguato numero di pazienti. Per molte pazienti è importante il trattamento conservativo che preservi una certa funzionalità vaginale.

In generale i carcinomi *in situ* vengono trattati quasi esclusivamente con approccio chirurgico (l'uso della radioterapia è occasionale), mentre nelle forme invasive la radioterapia viene utilizzata in quasi 3/4 dei casi.

Da considerare che, nel caso di lesioni della vagina superiore, una precedente isterectomia rappresenta un elemento ulteriore di complessità sia per il chirurgo sia per il radioterapista, data la possibile aderenza di anse intestinali alla cupola vaginale.

La chirurgia ha un ruolo limitato per la stretta contiguità del canale vaginale con la vescica e con il retto, ma può essere utile nelle seguenti situazioni:¹⁵

Stadio FIGO	Descrizione
Ia	Tumore confinato alla vagina, ≤ 2 cm di dimensione con invasione stromale ≤ 1 mm
Ib	Tumore confinato alla vagina, > 2 cm di dimensione con invasione stromale > 1 mm
IIa	Tumore che ha infiltrato la vagina e i tessuti paravaginali senza giungere alla parete pelvica, ≤ 2 cm di dimensione
IIb	Tumore che ha infiltrato la vagina e i tessuti paravaginali senza giungere alla parete pelvica, > 2 cm di dimensione
III	Estensione fino alla parete pelvica
IVa	Il tumore ha infiltrato la vescica e/o il retto o si è esteso oltre la pelvi
IVb	Metastasi a distanza inclusi i linfonodi pelvici/inguinali

TABELLA 36. Stadiazione FIGO del carcinoma vaginale

Nelle pazienti in stadio I con malattia che coinvolge la parte supero-posteriore della vagina. Se l'utero è ancora *in situ*, può essere praticata un'isterectomia radicale con vaginectomia totale o parziale. Se la paziente è già stata isterectomizzata, può essere indicata la vaginectomia totale o parziale. In ogni caso si suggerisce un margine libero di almeno 1 cm di vagina e l'esecuzione della linfadenectomia pelvica.

La dissezione linfonodale inguinale deve essere presa in considerazione se il tumore interessa il terzo inferiore della vagina. Alcune pazienti in stadio I con questa localizzazione di malattia possono essere sottoposte a una chirurgia primaria sulla vagina, che di solito richiede anche una parziale resezione della vulva.

In selezionate pazienti con malattia in stadio IVA (particolarmente se sono presenti fistole retto-vaginali o vescico-vaginali) può essere presa in considerazione una chirurgia eviscerativa con linfadenectomia pelvica.

Da considerare la possibilità di poter utilizzare la chemioterapia neoadiuvante e successiva chirurgia radicale.

La radioterapia è il trattamento di scelta per la maggior parte delle donne affette da carcinoma vaginale.¹⁶

In casi selezionati di neoplasie superficiali al I stadio e di dimensioni inferiori a 2 cm, le lesioni possono essere trattate adeguatamente con la sola brachiterapia. Nei casi di lesioni più ampie il trattamento viene normalmente iniziato con radiazioni esterne a una dose di circa 50 Gy, al fine di ridurre le dimensioni del tumore primitivo e di trattare i linfonodi pelvici, a cui fa seguito il trattamento intracavitario. Se la lesione ha uno spessore superiore a 0,5 cm si deve valutare come opzione la brachiterapia interstiziale, che utilizza materiale radioattivo all'interno di aghi che vengono posizionati direttamente a livello del tumore e dei tessuti contigui. Vi è un miglior controllo locale con una dose totale di radiazioni sul focolaio primario di almeno 70-75 Gy. In caso di coinvolgimento del terzo inferiore della vagina, i linfonodi inguinali devono essere radiotrattati o asportati. È disponibile scarsa evidenza scientifica sull'uso della chemioradioterapia per il carcinoma vaginale. Tale trattamento, pur essendo impiegato abitualmente nel carcinoma avanzato della cervice, è da considerare ancora sperimen-

tale per il tumore vaginale. Comunque, considerato il problema del controllo della malattia sistemica, l'uso concomitante di cisplatino, associato o no a 5-fluorouracile, potrebbe essere appropriato.

La chemioterapia rappresenta il trattamento principale del carcinoma vaginale nei casi di diffusione della malattia a distanza. Inoltre, può essere utile per ridurre le dimensioni delle lesioni prima della chirurgia, in caso di trattamento neoadiuvante. Data la rarità del tumore della vagina, pochi studi sulla chemioterapia di tale patologia sono disponibili e non vi è evidenza della superiorità di uno schema di trattamento rispetto ad un altro. I trattamenti utilizzati sono normalmente simili a quelli usati per il carcinoma della portio. Farmaci che sono stati utilizzati sono: cisplatino, carboplatino, 5-fluorouracile, paclitaxel e docetaxel.

Casi particolari

Adenocarcinoma

Circa il 10% dei carcinomi primitivi vaginali è rappresentato da adenocarcinomi, la cui insorgenza è più precoce rispetto al carcinoma a cellule squamose. Gli adenocarcinomi possono originare in aree di adenosio vaginale, in donne esposte in utero a dietilstilbestrolo (DES), in residui Wolffiani, nelle ghiandole periuretrali e in foci di endometriosi.

In generale, il trattamento degli adenocarcinomi è simile alle lesioni squamose. Nelle giovani pazienti ogni sforzo deve essere effettuato per preservare la funzionalità vaginale e ovarica. Potrebbe essere necessaria la trasposizione ovarica prima della radioterapia o la ricostruzione della vagina con il coinvolgimento durante l'atto chirurgico di un chirurgo plastico.

Alcuni studi hanno valutato l'utilizzo della sola brachiterapia (associata a valutazione chirurgica dei linfonodi pelvici e trasposizione delle ovaie) che ha consentito la conservazione della funzione riproduttiva e un tasso di gravidanza pari al 21%.¹⁷ La sopravvivenza per gli adenocarcinomi non a cellule chiare è significativamente peggiore rispetto a quella dei carcinomi squamosi.

Melanoma

I melanomi maligni della vagina sono estremamente rari e colpiscono in maniera quasi esclusiva le donne caucasiche. La maggior parte dei melanomi insorge nel terzo inferiore della vagina e in particolare nella parete vaginale anteriore. Tali tumori hanno una marcata tendenza all'invasione in profondità e la chirurgia radicale associata talvolta a resezione di organi pelvici contigui ha rappresentato a lungo il trattamento standard.¹⁸ Recentemente sono state impiegate exeresi chirurgiche locali con intento conservativo ± radioterapia adiuvante con tassi di sopravvivenza comparabili.^{18,19}

Sarcoma botrioido

Il sarcoma botrioido è un rhabdomyosarcoma embrionale, molto raro, spesso multifocale, che origina dal tessuto connettivo delle pareti vaginali durante la prima infanzia e che di solito si presenta come una massa polipoide con aspetto a grappolo che affiora a livello dell'orificio vulvare esterno con o senza sanguinamento.

Questa neoplasia, che ha un accrescimento molto rapido, diffonde precocemente

ai tessuti pelvici, e più tardivamente ai linfonodi e a distanza. Nel passato la chirurgia demolitiva è stata ampiamente utilizzata con percentuali di sopravvivenza insoddisfacenti. Più recentemente è stata utilizzata la chirurgia conservativa, associata pre o post-operatoriamente a chemioterapia e, in casi selezionati, a radioterapia, con miglioramento significativo della sopravvivenza. Se la lesione è poco estesa e può essere asportata con preservazione dell'organo, la chirurgia deve essere l'approccio iniziale. Per lesioni voluminose è indicata la chemioterapia preoperatoria mentre la radioterapia può essere riservata a casi selezionati.²⁰

BIBLIOGRAFIA

1. Alemany L, Saunier M, Tinoco L, et al. Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: a worldwide study in 597 samples. *Eur J Cancer* 2014; 50:2846.
2. Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, et al. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecol Oncol* 2002; 84:263.
3. Madsen BS, Jensen HL, van den Brule AJ, et al. Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina-population-based case-control study in Denmark. *Int J Cancer* 2008; 122:2827.
4. Alemany L, Saunier M, Tinoco L, et al. Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: a worldwide study in 597 samples. *Eur J Cancer* 2014; 50:2846.
5. Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, et al. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecol Oncol* 2002; 84:263.
6. Robboy SJ, Truslow GY, Anton J, Richart RM. Role of hormones including diethylstilbestrol (DES) in the pathogenesis of cervical and vaginal intraepithelial neoplasia.
7. Barber HR, Sommers SC. Vaginal adenosis, dysplasia, and clear cell adenocarcinoma after diethylstilbestrol treatment in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1974; 43:645-52.
8. Shah CA, Goff BA, Lowe K, et al. Factors affecting risk of mortality in women with vaginal cancer. *Obstet Gynecol* 2009; 113:1038.
9. Gadducci A, Fabrini MG, Lanfredini N, Sergiampietri C. Squamous cell carcinoma of the vagina: natural history, treatment modalities and prognostic factors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 93:211.
10. Cancer Research UK, <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/vulval-cancer/mortality#heading-One>. Accessed April, 2017.
11. Cancer.net, <http://www.cancer.net/cancer-types/vaginal-cancer/statistics>. Accessed April, 2017.
12. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2016*. Atlanta, Ga: American Cancer Society 2016.
13. Hacker NF, Eifel PJ, van der Velden J. Cancer of the vagina. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 131 Suppl. 2:S84-7.
14. Salani R, Backes FJ, Fung MF, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:466-78.
15. Tjalma WA, Monaghan JM, de Barros Lopes A, et al. The role of surgery in invasive squamous carcinoma of the vagina. *Gynecol Oncol* 2001; 81:360-5.
16. Shrivastava SB, Agrawal G, Mittal M, Mishra P. Management of vaginal cancer. *Rev Recent Clin Trials* 2015; 10:289-97.
17. Magne N, Chargari C, Levy A, Rodriguez C, et al. Clear cell adenocarcinoma of the female genital tract: long-term outcome and fertility aspects after brachytherapy aimed at a conservative treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22:1378-82.
18. Nobbenuis MA, Lalondrelle S, Larkin J, Banerjee S. Management of melanomas of the gynaecological tract. *Curr Opin Oncol* 2014; 26:508-13.
19. Kirschner AN, Kidd EA, Dewees T, Perkins SM. Treatment approach and outcomes of vaginal melanoma. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23:1484-9.
20. Arndt CA, Donaldson SS, Anderson JR, Andrassy RJ, et al. What constitutes optimal therapy for patients with rhabdomyosarcoma of the female genital tract? *Cancer* 2001; 91:2454-68.

Tumori HPV-correlati: Vulva

Francesco Raspagliesi¹, Giorgio Bogani², Umberto Leone Roberti Maggiore³, e AIRTUM Working Group

¹Unità di Oncologia Ginecologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano
francesco.raspagliesi@istitutotumori.mi.it

²Unità di Oncologia Ginecologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano - giorgio.bogani@istitutotumori.mi.it

³Unità di Oncologia Ginecologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano - umberto.leone@istitutotumori.mi.it

VULVA - TUMORI HPV-CORRELATI	
Incidenza	In Italia sono attesi 1.200 nuovi casi nel 2019.
Mortalità	Dato non disponibile.
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni è pari al 59%.
Sopravvivenza a 10 anni	Dato non disponibile.
Fattori di rischio	Età, HPV, numero di partner sessuali, fumo, anamnesi di malattie trasmissibili per via sessuale, anamnesi di Pap-test alterati, anamnesi di pregressi tumori ginecologici, uso di contraccettivi orali e fattori dietetici.
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti. Per ulteriori approfondimenti consultare <i>Linee Guida AIOM</i> nel sito www.aiom.it
Trattamento	

Fattori di rischio

A causa della rarità del carcinoma della vulva, in letteratura sono disponibili pochi studi sull'epidemiologia di tale patologia e, pertanto, la sua eziologia è ampiamente incompresa. La maggior parte delle conoscenze riguardanti il carcinoma della vulva deriva da piccoli studi clinici osservazionali e da pochi ampi studi caso-controllo condotti negli USA.¹⁻³ I risultati degli studi condotti in epoca precedente all'utilizzo del test del *Papilloma virus* (HPV) indicavano come il carcinoma della vulva presentasse fattori di rischio simili a quelli del cancro della cervice: età, numero di partner sessuali, fumo, anamnesi di malattie trasmissibili per via sessuale, anamnesi di Pap-test alterati, anamnesi di pregressi tumori ginecologici, uso di contraccettivi orali e fattori dietetici.^{1,4-7}

Il più comune tipo istologico di tumore della vulva (90%) è il carcinoma a cellule squamose, seguito dal melanoma, dal carcinoma della ghiandola del Bartolino, dal carcinoma basocellulare e dal carcinoma verrucoso. All'inizio degli anni '90 furono descritti tre tipi istologici di cancro della vulva a cellule squamose: il basaloide, il verrucoso e il differenziato cheratinizzante.^{8,9} I tipi basaloide e verrucoso rappresentano insieme una piccola parte dei tumori della vulva. Questi istotipi sono più comuni nelle giovani donne, spesso associati ad alcune forme di lesioni preneoplastiche, come le neoplasie intraepiteliali vulvari usuali (VIN *usual-type*) correlate in più del 75% dei casi all'infezione da HPV. Il tipo differenziato cheratinizzante (molto frequente: >60%) è più comune nelle donne anziane e origina da forme di neoplasie intraepiteliali semplici (VIN simplex o ben differenziato), non correlate alle infezioni da HPV, ma spesso correlate al lichen scleroso. Al contrario del carcinoma della cervice, nel tumore della vulva l'infezione da HPV non è considerata necessaria per l'insorgenza del tumore,

poiché la sua presenza è associata solo ad alcuni istotipi. Molti degli studi che hanno investigato il ruolo dell'HPV sono stati fortemente limitati dal numero esiguo di pazienti incluse e dall'impossibilità di testare la presenza di HPV sia nei casi sia nei controlli. Pertanto, permangono numerosi punti da elucidare sulla correlazione tra HPV e cancro della vulva.

Incidenza

Le neoplasie maligne della vulva rappresentano l'1% di tutte le neoplasie della popolazione femminile e circa il 3-5% di quelle dell'apparato genitale femminile.

Il carcinoma squamoso o epidermoide rappresenta circa l'80-90% dei casi. Pur insorgendo in uno dei distretti anatomici di più facile e semplice accesso diagnostico, la neoplasia giunge spesso all'osservazione del medico in una fase non iniziale. Questa ritardata diagnosi, unitamente ad una frequente inappropriata gestione clinica, è imputabile a diversi fattori: rarità della neoplasia, età avanzata della donna, scarse e imprecise conoscenze sulle lesioni preneoplastiche e loro gestione, aspecificità della sintomatologia, multiformità della lesione e infine peculiarità topografica e istologica della vulva intesa come organo. Solamente acquisendo conoscenze precise su questi fattori, si può giungere ad una corretta gestione della donna affetta da carcinoma della vulva, sia come inquadramento diagnostico sia come approccio terapeutico.

Globalmente, circa 27.000 donne all'anno esordiscono con una diagnosi di carcinoma vulvare.¹⁰ L'incidenza del carcinoma squamoso invasivo della vulva è di 0,5-2 casi per 100.000 donne nella popolazione femminile generale e di 7-8/100.000 donne nella popolazione femminile di età superiore a 65 anni. L'incidenza delle neoplasie squamose intraepiteliali, definite come VIN3 è di 2-3 casi per 100.000 donne. Secondo alcuni Autori tale incidenza è aumentata negli ultimi 30 anni, ma l'incremento è confinato prevalentemente alla fascia di età più giovane, ovvero dai 30 ai 50 anni, mentre l'incidenza è relativamente stabile al di sopra dei 65 anni. Queste osservazioni epidemiologiche hanno portato ad ipotizzare l'esistenza di due tipi di VIN aventi una storia biologica differente. Anche i più recenti studi istopatologici sembrerebbero avvalorare questa ipotesi.

Mortalità

Nel 2014, nel Regno Unito 453 donne sono morte per un tumore vulvare, dato corrispondente a <1% del totale di donne morte per tumore in generale. Dal 1970 ai giorni nostri il tasso di mortalità è diminuito del 38%. La mortalità è strettamente legata all'incrementare dell'età e più del 50% dei decessi avviene dopo gli 80 anni.¹² Negli USA, è stato stimato che nel 2018 saranno diagnosticati 6.020 nuovi casi di cancro della vulva e 1.150 donne moriranno di tale patologia.¹³

Sopravvivenza

Il tasso di sopravvivenza a 5 anni per i tumori della vulva è pari al 98%, 85%, 74% e 31% per lo stadio FIGO I, II, III e IV, rispettivamente. In presenza di linfonodi inguino-femorali positivi il tasso di sopravvivenza a 5 anni è del 63% se un singolo linfonodo è metastatizzato, del 30% per due linfonodi coinvolti, del 19% per 3 linfonodi coinvolti e del 13% per 4 linfonodi coinvolti. Il tasso di sopravvivenza scende al 10% in caso di metastasi a distanza.^{13, 14}

Diagnosi

Il cancro della vulva si manifesta più frequentemente dopo i 65 anni di età. Il suo esordio varia secondo lo stadio clinico e per pudore le pazienti possono aver difficoltà a parlare dei loro sintomi con il ginecologo, determinando un conseguente ritardo della diagnosi. Tutte le pazienti che riferiscono sintomi vulvari devono essere valutate mediante esame obiettivo ginecologico. La manifestazione di malattia si può distinguere in tre tipologie:

- **incidentale:** il tumore della vulva può essere talvolta diagnosticato in corso di altre procedure quali ad esempio la colposcopia o la cateterizzazione. Spesso in questi casi il tumore non è asintomatico, ma le pazienti non hanno cercato cure adeguate o sono state gestite in maniera non idonea;
- **in corso di follow-up per altra patologia vulvare pre-esistente:** come ad esempio nel caso di lichen sclerosus o VIN;
- **sintomatica:** in pazienti che lamentino sintomi tipici quali prurito, irritazione e dolore. Le pazienti possono anche notare la presenza di escrescenze, sanguinamento e/o perdite di altro tipo.

La visita ginecologica e l'esecuzione di una biopsia diagnostica sono alla base della diagnosi del carcinoma vulvare. La maggior parte delle donne affette da carcinoma invasivo della vulva sintomatico si presenta al medico con una tumefazione (33-75% dei casi), associata a prurito (30-82%), e talvolta a dolore o bruciore o sanguinamenti soprattutto nelle forme avanzate. Le forme iniziali di tumore sono asintomatiche e, in questi casi, la donna riferisce solamente una sensazione di lesione rilevata al tatto. L'ispezione permette di diagnosticare una neoplasia invasiva nella quasi totalità dei casi. L'aspetto macroscopico più frequente è rappresentato da una proliferazione nodulare un'area di indurimento o di rugosità cutanea. Più di rado la lesione può presentarsi come un'ulcerazione primitiva o un'area di aspetto iperpigmentato. Inoltre, l'ispezione permette di definire con precisione le dimensioni, la topografia e l'eventuale interessamento di organi vicini, quali il meato uretrale esterno, l'uretra, la vagina, il perineo e l'ano, informazioni fondamentali per una corretta programmazione dell'intervento chirurgico. I test colorimetrici, quali il test al blu di toluidina, il test al Lugol e il test all'acido acetico al 3-5% non aggiungono informazioni dirimenti rispetto all'ispezione a occhio nudo. Infatti, il rivestimento prevalentemente cutaneo e non mucoso della vulva rende l'impiego dell'acido acetico scarsamente utile e talvolta fuorviante, in quanto l'aceto-reattività della mucosa vestibolare, quando presente, ha spesso un significato aspecifico. Analogamente l'esecuzione della cosiddetta vulvosopia (tecnica che si avvale dell'utilizzo di colposcopio e acido acetico), non migliora l'accuratezza diagnostica rispetto a un'ispezione ragionata e consapevole condotta a occhio nudo e con buona illuminazione da parte di un medico con specifica preparazione vulvologica. Sebbene non essenziale, la documentazione mediante fotografie può avere un'utilità nella programmazione del trattamento, soprattutto se quest'ultimo avvenisse in un Centro diverso da quello in cui è stata posta la diagnosi iniziale.

La palpazione serve per valutare la fissità agli strati profondi di una data lesione e l'eventuale estensione alla vagina, all'uretra e al canale anale. In presenza di lesioni produttive o ulcerative della vulva, deve sempre essere eseguita una biopsia volta a

caratterizzare la lesione dal punto di vista istologico. Il prelievo biotico può essere eseguito usando differenti strumenti: bisturi, pinza a morso, Keye's punch. Le biopsie diagnostiche devono avere una dimensione adeguata (almeno superiore a 1 mm di profondità in modo da permettere di distinguere tra tumore microinvasivo e francamente invasivo) atta a garantire un'adeguata valutazione istologica.

I tassi di recidiva del carcinoma della vulva variano tra il 15% e il 33%. In una revisione della letteratura è stato osservato come la vulva sia la sede più comune di recidiva (69,5%) seguita dagli inguini (24,3%) e dalla pelvi (15,6%) e da metastasi a distanza (18,5%).⁴⁶ Il follow-up rappresenta quindi una parte importante della gestione clinica delle pazienti affette da carcinoma della vulva, sebbene non esista alcuna evidenza della superiorità di uno schema rispetto ad un altro. La recidiva precoce avviene più frequentemente, ma la presenza di recidive a distanza dall'intervento richiede un lungo follow-up e l'addestramento delle pazienti all'auto-esaminazione e al riconoscimento di sintomi suggestivi di recidiva.

La stadiazione della vulva secondo la FIGO è riportata nella Tabella 37.¹⁵

Terapia

Il trattamento del carcinoma della vulva è principalmente chirurgico. Tale trattamento è diventato il più individualizzato e conservativo possibile, mantenendo quali principi fondamentali l'adeguata resezione dei margini (1 cm dopo la fissazione dei tessuti) e la valutazione e/o dissezione dei linfonodi inguinali. Lo sforzo per eseguire trattamenti sempre più conservativi è legato alla necessità di minimizzare le ben note sequele psicosessuali e la morbilità legata all'atto chirurgico.^{16,17} Per tali motivi la chirurgia ricostruttiva ha assunto un ruolo importante nella gestione del tumore vulvare. La radioterapia è effettuata quale trattamento adiuvante ± chemioterapia ± chirurgia negli stadi avanzati.

Stadio FIGO	Descrizione
Ia	Tumore confinato alla vulva e al perineo, ≤2 cm di dimensione con invasione stromale ≤1 mm, linfonodi negativi
Ib	Tumore confinato alla vulva e al perineo, >2 cm di dimensione con invasione stromale >1 mm, linfonodi negativi
II	Tumore di qualsiasi dimensione con diffusione locale (1/3 inferiore dell'uretra, 1/3 inferiore della vagina, ano), linfonodi negativi
IIIa	Tumore di qualsiasi dimensione con massimo 2 linfonodi positivi (i) singolo linfonodo metastatico con dimensione ≥5 mm (ii) due linfonodi metastatici con dimensione massima <5 mm
IIIb	Tumore di qualsiasi dimensione con >2 linfonodi positivi (i) due linfonodi metastatici con dimensione ≥5 mm (ii) tre o più linfonodi metastatici con dimensione <5 mm
IVa	Tumore che invade organi circostanti (i) 2/3 superiori dell'uretra, 2/3 superiori di vagina, vescica, mucosa rettale, pelvi ossea (ii) linfonodi inguinali fissi o ulcerati
IVb	Metastasi a distanza inclusi i linfonodi pelvici

TABELLA 37. Stadiazione FIGO del carcinoma vulvare

Lesioni di dimensioni inferiori a 2 cm e confinate alla vulva o al perineo, con invasione stromale ≤ 1 mm (stadio FIGO Ia), possono essere trattate mediante un'ampia escissione locale senza dissezione dei linfonodi inguinali. Infatti, in questo stadio di malattia il rischio di coinvolgimento inguinale è trascurabile.¹⁸ La dissezione dei linfonodi inguinali (monolaterale o bilaterale) dovrebbe essere eseguita quando la profondità di invasione è >1 mm (stadio FIGO Ib o superiori) o la massima dimensione del tumore è superiore ai 2 cm.¹⁹ Tale intervento può essere eseguito con l'esecuzione di incisioni separate per la vulva e i linfonodi (tecnica della *triple incision*) al fine di ridurre la morbilità. L'incidenza di recidive locali negli stadi precoci di malattia è molto bassa.²⁰

I dati di letteratura indicano che, in caso di lesioni unifocali di dimensioni inferiori a 4 cm, una gestione appropriata è rappresentata dall'escissione del linfonodo sentinella (LS) di entrambi gli inguini.²¹ Una descrizione più approfondita della tecnica dell'LS sarà effettuata in un paragrafo dedicato.

La vulva è caratterizzata da un drenaggio linfatico con un significativo *cross-over* dei vasi linfatici tale da comportare un aumentato rischio di interessamento dell'inguine controlaterale oltre a quello omolaterale, anche in presenza di una lesione prevalentemente lateralizzata. Pertanto, in generale, la dissezione bilaterale degli inguini è raccomandabile. D'altra parte, in caso di lesione lateralizzata, ossia con almeno 1 cm libero dal margine di escissione rispetto alle strutture mediane (clitoride, uretra, vagina, corpo perineale, ano), il rischio di coinvolgimento controlaterale è molto basso; in questi casi una linfadenectomia monolaterale può essere inizialmente adeguata.²² Se i linfonodi dell'inguine omolaterale rispetto alla lesione fossero positivi per metastasi, allora sarebbe indicato eseguire l'escissione o l'irradiazione dell'inguine controlaterale. Concetti analoghi sono applicati all'esecuzione dell'LS. Se l'LS viene identificato solamente nell'inguine omolaterale e risulta essere negativo, la dissezione controlaterale può essere omessa. Se l'LS fosse positivo l'indicazione è per eseguire una dissezione bilaterale.

Un'appropriata linfadenectomia inguinale rappresenta il principale fattore di riduzione della mortalità per cancro della vulva.²³ Come detto in precedenza, la linfadenectomia inguinale può essere omessa in pazienti con stadio Ia di malattia per il rischio trascurabile di coinvolgimento linfonodale. Quando la dissezione degli inguini è indicata, deve comprendere la linfadenectomia inguinale sia superficiale sia profonda. Infatti, la sola dissezione superficiale è associata a un maggiore tasso di recidiva linfonodale.²⁴

Lo stato linfonodale e alcune caratteristiche linfonodali quali la diffusione extracapsulare e il tasso di sostituzione linfonodale sono stati identificati quali importanti fattori prognostici, per l'identificazione di pazienti ad alto rischio e per la programmazione di trattamenti adiuvanti.²⁵ Alcuni dati sembrano suggerire che il numero di linfonodi positivi possa avere un impatto sul rischio di recidiva.²⁶ D'altra parte il numero di linfonodi asportati alla dissezione linfonodale è molto variabile e tale numero diminuisce con l'incrementare dell'età delle pazienti.

L'uso di coloranti o della linfoscintigrafia è appropriato nell'identificazione del linfonodo sentinella. Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza della metodica dell'LS nel trattamento del carcinoma vulvare, determinando una significativa

riduzione della morbilità correlata alla dissezione dei linfonodi inguinali ma preservando l'adeguatezza chirurgica in termini di outcome oncologico.²⁷ È raccomandabile che la procedura dell'LS sia eseguita in Centri oncologici specializzati e in cui i chirurghi che la eseguono siano sottoposti a training idoneo e abbiano dimostrato competenza nella metodica.

Nell'elenco sottostante sono riportati quelli che attualmente sono considerati i criteri di eleggibilità della metodica dell'LS nel carcinoma della vulva:

- carcinoma squamoso primitivo;
- tumori di dimensioni inferiori a 4 cm di diametro massimo;
- tumori macroscopicamente unifocali;
- non evidenza clinica o strumentale di metastasi linfonodali;
- non intolleranze/allergie note al colorante (blue patent) e/o al tecnezio-99;
- acquisizione del consenso informato e accettazione di uno stretto follow-up (ogni 2 mesi nel primo anno).

Qualora l'identificazione dell'LS non sia possibile dopo l'iniezione peritumorale di blue patent e/o di tecnezio-99 deve essere eseguita una completa linfadenectomia inguinale e questo deve essere chiaramente spiegato alla paziente nel consenso informato preoperatorio. La resezione dei tumori vulvari in stadio avanzato richiede un'attenta valutazione preoperatoria e, qualora una chirurgia ricostruttiva fosse necessaria, la programmazione dell'intervento deve prevedere la presenza di un chirurgo plastico. Sede, topografia e dimensione del tumore influenzeranno la scelta dell'approccio chirurgico. In alcuni casi può essere sufficiente un'escissione locale ampia con almeno 15 mm di margine libero, ma un intervento di vulvectomia radicale risulterà necessario nella maggior parte dei casi. Se si prevede che tale procedura possa compromettere l'uretra e/o l'ano e, conseguentemente, la continenza urinaria e fecale, il trattamento radioterapico dovrà essere preso in considerazione sia con intento curativo sia per permettere la riduzione della dimensione del tumore e l'esecuzione della chirurgia. Due studi hanno proposto il trattamento radioterapico preoperatorio per ridurre la necessità di eseguire stomie.^{28,29} Bisogna, d'altra parte, considerare che l'esecuzione di un intervento chirurgico dopo trattamento radioterapico potrà essere più complesso e causare maggior morbilità. Pertanto, le diverse possibili opzioni terapeutiche devono essere discusse con le pazienti stressando rischi e benefici di ogni possibile strategia. Tecniche di chirurgia ricostruttiva devono essere prese in considerazione per rendere possibile la sutura primaria di ampie escissioni e ridurre il rischio di anomala cicatrizzazione dei tessuti.

In caso siano presenti linfonodi inguinali clinicamente sospetti, la linfadenectomia inguinale dovrà essere eseguita. In particolare, in presenza di lesioni vulvari primitive di grosse dimensioni e di linfonodi sospetti, dovrà essere presa in considerazione una operazione di vulvectomia radicale con asportazione *en bloc* dei linfonodi inguinali.²⁰ In caso di linfonodi fissi o ulcerati, sia la chirurgia sia la radioterapia possono essere effettuate. Non esiste alcuna evidenza che dimostri la superiorità di una metodica rispetto all'altra, sebbene nel caso in cui si propenda per la chirurgia sarà probabile che quest'ultima sia poi seguita anche da radioterapia. Infatti, il trattamento multimodale sta prendendo sempre più campo nella gestione del cancro vulvare in

stadio avanzato; d'altra parte bisogna ricordare che un trattamento chirurgico seguito da radioterapia è gravato da una maggiore morbilità a livello sia inguinale sia degli arti inferiori.

La chirurgia ricostruttiva deve essere programmata per quelle pazienti in cui si prevede di eseguire un'ampia resezione vulvare e in cui esista il dubbio di riuscire a chiudere direttamente la ferita chirurgica. Particolare attenzione dovrà essere posta a quei casi in cui le pazienti siano già state sottoposte a trattamento radiante poiché i tessuti potranno avere processi cicatriziali peggiori e una maggiore propensione alla deiscenza. In ogni caso in cui sia prevista una fase ricostruttiva è necessario il coinvolgimento del chirurgo plastico che potrà eseguire diverse tecniche quali l'innesto dermo-epidermico a spessore parziale o di copertura con lembo (locale o a distanza).

Il principale fattore che può rendere necessario un trattamento radioterapico in pazienti affette da carcinoma vulvare è la positività dei margini chirurgici e dei linfonodi inguinali. La radioterapia può anche essere alternativa al trattamento chirurgico, in caso di linfonodi positivi, previa conferma istologica. Il significato della rimozione chirurgica di linfonodi positivi radiotrattati non è noto in termini di outcome oncologico.

In generale, gli schemi di trattamento che comprendano radioterapia \pm chirurgia devono essere personalizzati per ogni paziente. Se infatti il trattamento radioterapico può permettere di evitare danni funzionali permanenti,^{30,31} tali conseguenze del trattamento chirurgico possono essere mitigate dalla pregressa radioterapia. I principali schemi di trattamento sono basati sul lavoro del Toronto Group³⁰ e comprendono frazioni vicine alla tolleranza di 1,7 Gy. Il trattamento radicale prevede una dose profilattica (45-50 GY) diretta al tumore primitivo e ai siti linfonodali, seguita da una seconda fase di trattamento con elettroni, radioterapia o brachiterapia, fino a una dose totale di 65 GY. La dose totale somministrata dipenderà dal contesto clinico.

Il trattamento chemioterapico del carcinoma della vulva è normalmente neoadiuvante, al fine di ridurre la dimensione del tumore primitivo, o adiuvante \pm radioterapia in caso di linfonodi inguinali positivi. Inoltre, la chemioterapia è utilizzata anche per trattare la malattia metastatica o in caso di recidiva.

In letteratura sono disponibili tre trial di fase II e alcuni lavori che hanno descritto il ruolo della chemioterapia neoadiuvante in caso di tumori vulvari localmente avanzati, giudicati difficili da operare.³²⁻³⁷ In questi lavori è emerso che la risposta del tumore alla terapia è variabile e tale in alcuni casi da rendere più fattibile l'intervento chirurgico.

La radioterapia rappresenta la scelta più comune nel trattamento adiuvante del carcinoma vulvare nelle pazienti ad alto rischio di recidiva,^{25,38} mentre solo uno studio ha valutato il ruolo della chemioterapia dopo la chirurgia.³⁹ Bellati et al. hanno valutato la morbilità nel breve e nel lungo termine, i tassi di recidiva e l'overall survival in 14 pazienti con linfonodi inguinali metastatici trattati nel postoperatorio con cisplatino e nessuna radioterapia. Con una mediana di follow-up pari a 57,5 mesi, la progression-free survival e l'overall survival a 3 anni sono state pari a 71% e 86%, rispettivamente. Per tali motivi, gli Autori hanno concluso che la chirurgia radicale seguita dalla sola chemioterapia adiuvante rappresenta una strategia fattibile. D'altra parte per confermare questi dati preliminari, saranno necessari ulteriori studi con popolazioni più

ampie di pazienti che confrontino la chemioterapia adiuvante con il trattamento standard rappresentato dalla radioterapia adiuvante.³⁹

Esistono quattro studi che hanno valutato il ruolo della chemioterapia nel trattamento del carcinoma vulvare avanzato, metastatico o ricorrente, non candidabile a trattamento loco-regionale. Le pazienti sono state trattate con agenti simili a quelli utilizzati nel trattamento dei carcinomi squamosi metastatici ad origine da altre sedi. Deppe et al. hanno eseguito il primo studio sull'uso della chemioterapia in pazienti con recidiva di cancro della vulva, trattando quattro pazienti con adriamicina a intervalli di 3 settimane, dimostrando regressione di malattia locale e linfonodale in tre pazienti.⁴⁰ È stato osservato che la combinazione di cisplatino e vinorelbina in pazienti con recidiva di carcinoma vulvare ha determinato una progression-free survival e una overall survival di 10 e 19 mesi, rispettivamente.⁴¹ In uno studio del Gynecologic Oncology Group è stata dimostrata l'inefficacia del mitoxantrone. Un totale di 19 pazienti è stato trattato con mitoxantrone a intervalli di 3 settimane e non è stata osservata alcuna risposta al trattamento, con una sopravvivenza mediana pari a 3,2 mesi.⁴² Anche l'uso del paclitaxel settimanale si è dimostrato poco efficace, mostrando una progression-free survival media di 2,6 mesi.⁴³

In aggiunta alla chemioterapia, risultati interessanti sono stati evidenziati dall'uso di terapie bersaglio come l'anti-EGFR, inibitore delle tirosinchinasi, erlotinib,⁴⁴ il cui impiego in uno studio di fase II ha mostrato un'efficacia clinica complessiva pari al 67,5%, associata a una tossicità moderata ma accettabile.⁴⁵

L'uso concomitante di chemioterapia e radioterapia deve essere considerato simile a quanto avviene nel trattamento del carcinoma della cervice uterina. La chemioradioterapia è effettuata sia con l'utilizzo del solo cisplatino sia con l'uso di cisplatino + fluorouracile. L'uso di platino, mitomicina C e bleomicina rappresenta un'alternativa all'uso degli schemi sopra descritti. Studi di fase III che valutino il ruolo della chemioradioterapia sono mancanti e pertanto necessari per definire il ruolo di questo regime terapeutico nel trattamento del carcinoma vulvare. D'altra parte è stato dimostrato che il ruolo della chemioradioterapia in pazienti non candidabili a intervento chirurgico può portare a buone risposte cliniche e a un notevole miglioramento della qualità della vita delle pazienti.⁴⁶

BIBLIOGRAFIA

1. Brinton LA, Nasca PC, Mallin K, et al. Case-control study of cancer of the vulva. *Obstet Gynecol* 1990;75 (5):859-66.
2. Daling JR, Sherman KJ. Relationship between human papillomavirus infection and tumours of anogenital sites other than the cervix. *IARC Sci Publ* 1992; (119):223-41.
3. Carter JJ, Madeleine MM, Shera K, et al. Human papillomavirus 16 and 18 L1 serology compared across anogenital cancer sites. *Cancer Res* 2001;61 (5):1934-40.
4. Sherman KJ, Daling JR, Chu J, et al. Multiple primary tumours in women with vulvar neoplasms: a case-control study. *Br J Cancer* 1988; 57 (4):423-7.
5. Sherman KJ, Daling JR, Chu J, et al. Genital warts, other sexually transmitted diseases, and vulvar cancer. *Epidemiology* 1991; 2 (4):257-62.
6. Daling JR, Sherman KJ, Hislop TG, et al. Cigarette smoking and the risk of anogenital cancer. *Am J Epidemiol* 1992; 135 (2):180-9.
7. Sturgeon SR, Ziegler RG, Brinton LA, et al. Diet and the risk of vulvar cancer. *Ann Epidemiol* 1991; 1 (5):427-37.
8. Crum CP. Carcinoma of the vulva: epidemiology and pathogenesis. *Obstet Gynecol* 1992; 79 (3):448-54.
9. Kurman RJ, Toki T, Schiffman MH. Basaloid and warty carcinomas of the vulva. Distinctive types of squamous cell carcinoma frequently associated with human pap-

- illomaviruses. *Am J Surg Pathol* 1993; 17 (2):133-45. Erratum in: *Am J Surg Pathol* 1993; 17 (5):536.
10. Sankaranarayanan R, Ferlay J. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20:207-25.
 11. Cancer Research UK, <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/vulval-cancer/mortality#heading-One>. Accessed (April, 2017).
 12. American Cancer Society, https://www.cancer.org/cancer/vulvar-cancer/about/key-statistics.html#written_by Accessed (April, 2017).
 13. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, et al. Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival [a Gynecologic Oncology Group study]. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164 (4):997-1003; discussion 1003-4.
 14. Beller U, Quinn MA, Benedet JL, et al. Carcinoma of the vulva. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95 Suppl. 1:57-27.
 15. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 125:97-8.
 16. Andersen BL. Predicting sexual and psychologic morbidity and improving the quality of life for women with gynecologic cancer. *Cancer* 1993; 71:1678-90.
 17. Andersen BL, Turnquist D, LaPolla J, Turner D. Sexual functioning after treatment of in situ vulvar cancer: preliminary report. *Obstet Gynecol* 1988; 71:15-9.
 18. Hacker NF, Van der Velden J. Conservative management of early vulvar cancer. *Cancer* 1993; 71:1673-7.
 19. Sedlis A, Homesley H, Bundy BN, et al. Positive groin lymph nodes in superficial squamous cell vulvar cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1159-64.
 20. Hacker NF, Leuchter RS, Berek JS, et al. Radical vulvectomy and bilateral inguinal lymphadenectomy through separate groin incisions. *Obstet Gynecol* 1981; 58:574-9.
 21. Levenback CF, van der Zee AG, Rob L, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with gynecologic cancers: Expert panel statement from the International Sentinel Node Society Meeting, February 21, 2008. *Gynecol Oncol* 2009;114:151-6.
 22. Stehman FB, Bundy BN, Dvoretzky PM, Creasman WT. Early stage I carcinoma of the vulva treated with ipsilateral superficial inguinal lymphadenectomy and modified radical hemivulvectomy: a prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol* 1992; 79:490-7.
 23. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) guidelines. Guidelines for the Diagnosis and Management of Vulval Carcinoma. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/vulvalcancerguideline.pdf>, Accessed April, 2017.
 24. Zhang SH, Sood AK, Sorosky JI, et al. Preservation of the saphenous vein during inguinal lymphadenectomy decreases morbidity in patients with carcinoma of the vulva. *Cancer* 2000; 89:1520-5.
 25. Raspagliesi F, Hanozet F, Ditto A, et al. Clinical and pathological prognostic factors in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2006; 102:333-7.
 26. Butler JS, Milliken DA, Dina R, et al. Isolated groin recurrence in vulvar squamous cell cancer (VSCC). The importance of node count. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010; 31:510-3.
 27. Slomovitz BM, Coleman RL, Oonk MH, et al. Update on sentinel lymph node biopsy for early-stage vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 138:472-7.
 28. Hacker NF, Berek JS, Juillard GJ, Lagasse LD. Preoperative radiation therapy for locally advanced vulvar cancer. *Cancer* 1984; 54:2056-61.
 29. Rotmensch J, Rubin SJ, Sutton HG, et al. Preoperative radiotherapy followed by radical vulvectomy with inguinal lymphadenectomy for advanced vulvar carcinomas. *Gynecol Oncol* 1990; 36:181-4.
 30. Thomas G, Dembo A, DePetrillo A, et al. Concurrent radiation and chemotherapy in vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989; 34:263-7.
 31. van der Velden J, Fons G, Lawrie TA. Primary groin irradiation versus primary groin surgery for early vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (5):CD002224.
 32. Durrant KR, Mangioni C, Lacave AJ, et al. Bleomycin, methotrexate, and CCNU in advanced inoperable squamous cell carcinoma of the vulva: a phase II study of the EORTC Gynaecological Cancer Cooperative Group (GCCG). *Gynecol Oncol* 1990; 37:359-62.
 33. Benedetti-Panici P, Greggi S, Scambia G, et al. Cisplatin (P), bleomycin (B), and methotrexate (M) preoperative chemotherapy in locally advanced vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 1993; 50:49-53.
 34. Geisler JP, Manahan KJ, Butler RE. Neoadjuvant chemotherapy in vulvar cancer: avoiding primary exenteration. *Gynecol Oncol* 2006; 100:53-7.
 35. Domingues AP, Mota F, Durão M, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20:294-8.
 36. Tans L, Ansink AC, van Rooij PH, et al. The role of chemo-radiotherapy in the management of locally advanced carcinoma of the vulva: single institutional experience and review of literature. *Am J Clin Oncol* 2011; 34:22-6.
 37. Raspagliesi F, Zanaboni F, Martinelli F, et al. Role of paclitaxel and cisplatin as the neoadjuvant treatment for locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva. *J Gynecol Oncol* 2014; 25:22-9.
 38. Kunos C, Simpkins F, Gibbons H, et al. Radiation therapy compared with pelvic node resection for node-positive vulvar cancer: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009; 114:537-46.
 39. Bellati F, Angioli R, Mancini N, et al. Single agent cisplatin chemotherapy in surgically resected vulvar cancer patients with multiple inguinal lymph node metastases. *Gynecol Oncol* 2005; 96:227-31.

40. Cormio G, Loizzi V, Gissi F, et al. Cisplatin and vinorelbine chemotherapy in recurrent vulvar carcinoma. *Oncology* 2009; 77:281-4.
41. Muss HB, Bundy BN, Christopherson WA. Mitoxantrone in the treatment of advanced vulvar and vaginal carcinoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Am J Clin Oncol* 1989; 12:142-4.
42. Witteveen PO, van der Velden J, Vergote I, et al. Phase II study on paclitaxel in patients with recurrent, metastatic or locally advanced vulvar cancer not amenable to surgery or radiotherapy: a study of the EORTC-GCG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group). *Ann Oncol* 2009; 20:1511-6.
43. Olawaiye A, Lee L, Krasner C, Neil H. Treatment of squamous cell vulvar cancer with the anti-EGFR tyrosine kinase inhibitor Tarceva. *Gynecol Oncol* 2007; 106:628-30.
44. Horowitz N, Olawaiye A, Borger D, et al. Phase II trial of erlotinib in women with squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2012; 127:141-6.
45. Zucali R, Raspagliesi F, Kenda R, et al. Radio-chemotherapy of vulvar cancer. *Tumori* 1998; 84:250-1.
46. Piura B, Masotina A, Murdoch J, et al. Recurrent squamous cell carcinoma of the vulva: a study of 73 cases. *Gynecol Oncol* 1993; 48:189-95.

Urotelio (Vescica, Alta via escrettrice)

Sergio Bracarda e AIRTUM Working Group

S.C di Oncologia Medica, Dipartimento di Oncologia - Azienda Ospedaliera S. Maria, Terni - s.bracarda@aosp terni.it

VESCICA	
Incidenza	Nel 2019 sono attesi, complessivamente, 29.700 nuovi casi di tumore della vescica, 24.000 tra gli uomini e 5.700 tra le donne (12% e 3% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente).
Mortalità	Nel 2016 sono stati 6.230 i decessi per tumore della vescica (4.883 uomini e 1.347 donne) in Italia.
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni dei tumori della vescica in Italia è pari al 79%.
Sopravvivenza a 10 anni	La sopravvivenza a 10 anni dalla diagnosi è pari al 71%.
Fattori di rischio	Fumo di sigaretta ed esposizione occupazionale sono i più importanti. Al tabacco sono attribuiti i 2/3 del rischio complessivo nei maschi e 1/3 nelle femmine, alle esposizioni lavorative circa il 25% dei casi.
Diagnosi	
Trattamento	Leggere i paragrafi sottostanti.

Fattori di rischio

Più del 90% di questi tumori, da distinguere a loro volta in forme superficiali (CIS, Ta, T1) e infiltranti la tonaca muscolare ($\geq T2$), è costituito da carcinomi uroteliali, che rappresentano il principale tumore di tutta la via escrettrice urinaria, dalla pelvi renale all'uretra.¹

Diversi fattori di rischio sono stati accertati per queste neoplasie, altri sono considerati potenziali: tra quelli accertati il fumo di sigaretta e l'esposizione ad amine aromatiche rappresentano i più importanti.² Al tabacco sono attribuiti i 2/3 del rischio complessivo nei maschi e 1/3 nelle femmine;³ il rischio dei fumatori di contrarre que-

sto tumore è da 4 a 5 volte quello dei non fumatori e aumenta con la durata e l'intensità dell'esposizione al fumo nei due sessi.⁴ Per contro, il rischio si riduce con la cessazione del fumo, tornando approssimativamente quello dei non fumatori, dopo circa 15 anni. Le esposizioni occupazionali costituiscono un altro significativo gruppo di fattori di rischio: fin dalla fine del XIX secolo è noto l'aumento di incidenza di carcinoma uroteliale tra gli occupati nelle industrie dei coloranti derivati dall'anilina.⁵ Evidente anche il ruolo causale delle amine aromatiche (benzidina, 2-naftilamina). Globalmente circa il 25% di questi tumori è attualmente attribuibile ad esposizioni lavorative.⁶ Storicamente è noto il rischio derivante da assunzione di fenacetina, analgesico derivato dall'anilina, oggi sostituito dal paracetamolo, suo metabolita attivo e privo di tossicità renale. Ulteriori fattori di rischio sono stati identificati nei composti arsenicali, inquinanti l'acqua potabile, classificati tra i carcinogeni di gruppo 1 dalla IARC nel 2004.⁷ Meno convincente appare il ruolo di caffè e caffeina e dei dolcificanti, in particolare della saccarina.^{8,9} Tra le forme meno frequenti di carcinomi vescicali si annoverano gli adenocarcinomi e le forme squamose, queste ultime spesso in rapporto, in aree endemiche, a infestazione da *Schistosoma haematobium*.

Il carcinoma uroteliale non è generalmente considerato tra le neoplasie a trasmissione familiare, pur in presenza di famiglie con elevata incidenza e forme multiple di queste lesioni e di un rischio moderatamente più alto nei parenti di primo grado.¹⁰ Esiste invece un documentato aumento del rischio di carcinomi uroteliali, specie a carico del tratto superiore (pelvi renale e uretere), in famiglie con carcinoma coloretale ereditario non poliposico (sindrome di Lynch).^{11,12}

Incidenza

Sono 29.700 i nuovi casi di tumore della vescica attesi nel 2019 (24.000 negli uomini e 5.700 nelle donne).^{Tabella 5} Il tumore della vescica rappresenta la quarta neoplasia più frequente negli uomini (12%) e la quinta nella popolazione totale (8%).^{Tabella 6}

La possibilità di sviluppare un tumore della vescica nell'arco della vita è pari a 1/15 negli uomini e 1/81 nelle donne.^{Tabella 4}

In Italia la distribuzione del tumore della vescica è negli uomini 2% al Centro e 10% al Sud; nelle donne è -2% al Centro e -10% al Sud.^{Tabella 16}

Mortalità

Nel 2016 i decessi per il tumore della vescica in Italia sono stati 6.230 (4.883 negli uomini e 1.347 nelle donne) (ISTAT 2016).^{Tabella 8}

La possibilità di morire a causa di un tumore della vescica in Italia è pari a 1/60 negli uomini e 1/351 nelle donne.^{Tabella 11}

La mortalità per tumore in Italia negli uomini è 14% al Centro e 41% al Sud e nelle donne è -3% al Centro e 6% al Sud.^{Tabella 18}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni nei tumori della vescica in Italia è pari al 79%.^{Figura 6}

La sopravvivenza a 5 anni è pari a 96% nei giovani (15-44 anni), 89% per l'età 45-54 anni, 86% in età 55-64, 80% per l'età 65-74 anni, leggermente inferiore, 66%, per gli anziani (75+).^{Tabella 20}

La probabilità di sopravvivere altri 5 anni dalla diagnosi, essendo vissuti il primo anno, è pari a 86% negli uomini e a 85% nelle donne, rispettivamente.¹³

Si evidenziano livelli leggermente inferiori nel Centro: Nord Italia (79-80%), Centro (77%) e Sud (79%).

Prevalenza

In Italia sono circa 277.000 le persone con pregressa diagnosi di tumore della vescica, pari al 14% dei casi prevalenti negli uomini e al 3% nelle donne.^{14, Tabella 23}

Diagnosi precoce

Non esistono segni o sintomi specifici delle neoplasie uroteliali che ne consentano una diagnosi precoce con ragionevole certezza. Il segno clinico di più frequente riscontro alla diagnosi, l'ematuria, è infatti comune anche alle ben più frequenti infezioni urinarie con le quali è condivisa anche gran parte del restante corredo sintomatologico.

Il persistere o ripetersi dell'ematuria, particolarmente se in soggetti a rischio (fumatori, esposizioni professionali) o con anamnesi positiva per tale patologia, deve tuttavia indurre all'effettuazione di una cistoscopia di controllo associata a citologia urinaria. In caso di negatività va considerata l'effettuazione di una ecografia o uro-TC delle alte vie urinarie.

Nel caso di malattia avanzata possono ovviamente associarsi disturbi specifici derivanti dalle aree interessate dalla malattia e/o dolore.

Terapia

Neoplasia uroteliale superficiale (non-muscolo invasiva, Stadi Tis, Ta, T1)

In presenza di una neoplasia uroteliale superficiale, il trattamento indicato è la resezione endoscopica transuretrale (TUR-BT), con intento diagnostico, stadiativo e terapeutico. Una seconda resezione endoscopica (re-TUR-BT), da effettuarsi entro 2-6 settimane dalla prima, è raccomandata in caso di resezione incompleta, assenza di tonaca muscolare all'esame istologico (eccezion fatta per TaG1 e CIS) o neoplasia T1 e/o di alto grado. I due terzi circa dei pazienti operati svilupperanno, in ogni caso, una recidiva locale entro 5 anni.

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

Neoplasia uroteliale muscolo-infiltrante (Stadi T2-T4, N0, M0)

La cistectomia radicale rappresenta ancora oggi il trattamento di scelta delle neoplasie vescicali muscolo-infiltranti, anche se in pazienti selezionati è possibile attuare strategie di conservazione della vescica (trattamento integrato di chirurgia e chemio-radioterapia).

Nonostante ciò, il 50% circa dei pazienti operati sviluppa metastasi a distanza e tale dato suggerisce l'opportunità di valutare, anche nell'ambito di studi clinici, l'effettuazione di trattamenti perioperatori, chemioterapici o con altri farmaci. Nel caso della chemioterapia neoadiuvante, da effettuarsi obbligatoriamente con cisplatino e gli stessi schemi impiegati nel trattamento della malattia avanzata (cisplatino-gemcitabina o M-VAC),²⁰ la più autorevole metanalisi evidenzia un beneficio in sopravvivenza del 5% ($p=0,003$) e una riduzione del rischio di morte per malattia del 14%.²¹⁻²³ Nonostante questi favorevoli risultati, tale trattamento non è ancora molto praticato e viene spesso sostituito da un trattamento adiuvante postoperatorio, gravato da maggiori tossicità, ritardi di somministrazione e dubbi sulla reale efficacia, anche se potenzialmente più mirato su pazienti ad alto rischio in quanto basato sullo stadio patologico.

Nel corso dell'ultimo anno sono stati comunicati, e in parte pubblicati, i risultati preliminari di studi clinici di fase II che hanno valutato l'impiego di due Inibitori di checkpoint (pembrolizumab e atezolizumab) in questo setting. I risultati dei due studi, rispettivamente PURE-01 e ABACUS nei casi eleggibili e non eleggibili per cisplatino, hanno dimostrato un controllo di malattia simile a quello osservato con la chemioterapia e una possibile maggior attività in soggetti con determinate caratteristiche (ad esempio malattia PD-L1 positiva).^{24,25}

Malattia avanzata

In Italia, il trattamento di prima scelta dei pazienti con neoplasia uroteliale localmente avanzata non operabile o avanzata è ancora oggi rappresentato da polichemioterapie comprendenti platino, con evidenze di una maggior attività, in questa patologia, del cisplatino sul carboplatino. Storicamente è stato lo schema M-VAC (methotrexate, vinblastina, adriamicina, cisplatino) a portare la sopravvivenza dei pazienti trattati a valori superiori ad un anno;²⁶ la rilevante tossicità di questo schema, soprattutto in soggetti anziani e/o con importanti comorbilità, ne ha, tuttavia, determinato la sostituzione nella pratica clinica con lo schema cisplatino e gemcitabina (CG) che ha dimostrato analoghe caratteristiche di efficacia e sopravvivenza, ma minore tossicità. Tali risultati, anche se in parte criticabili da un punto di vista metodologico, sono stati confermati anche ad un più lungo follow-up.²⁷ Nei frequenti casi di pazienti con alterata funzionalità renale ma buone condizioni generali, può essere impiegato il carboplatino al posto del cisplatino.²⁸

Per quanto riguarda i trattamenti di seconda linea, numerosi farmaci sono stati valutati in passato, con risultati non particolarmente incoraggianti: bassi tassi di risposta, modeste mediane di sopravvivenza e discreta tossicità. Ricordiamo, fra gli altri, lo studio di fase III con vinflunina verso placebo che ha evidenziato un modesto vantaggio in sopravvivenza per vinflunina (6,9 vs 4,6 mesi)²⁹ e la combinazione di gemcitabina e paclitaxel, effettuata ogni 2 o 3 settimane, che in due piccoli studi ha mostrato risultati interessanti ma di non facile interpretazione.^{30,31}

Nel corso degli ultimi anni, tuttavia, risultati importanti, si sono osservati anche nella patologia uroteliale, con gli Inibitori di Checkpoint (farmaci immunologici anti-PD-1 e anti-PD-L1, come ad esempio pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab, avelumab e durvalumab). I risultati dei primi studi pubblicati hanno dimostrato l'attività e l'efficacia, anche se con risultati diversi e in diverse condizioni di malattia, di questi farmaci. In particolare due studi di fase III hanno valutato l'efficacia di pembrolizumab e atezolizumab in seconda linea verso chemioterapia, dimostrando, nel primo caso, un vantaggio in sopravvivenza di circa 3 mesi (non significativo nel secondo studio). Questi dati hanno portato alla registrazione di questi farmaci da parte della FDA americana e dell'EMA europea. Si attende l'esito di numerosi altri studi già iniziati, completati o in programma per confermare questi dati e valutare i possibili vantaggi e tollerabilità, derivanti anche da schemi di combinazione con altri agenti immunoterapici o chemioterapie. Questi studi hanno anche l'obiettivo di cercare di identificare i più appropriati setting o tipologie di pazienti per questi trattamenti, anche in considerazione dell'estrema eterogeneità attuale dei dati di espressione di PD-L1 derivanti dagli studi clinici e del conseguente possibile uso di questo o altri parametri correlati, come possibile fattore predittivo di risposta. In particolare, sono attesi i risultati degli studi di fase III in prima linea con Pembrolizumab e Atezolizumab (KEYNOTE-361 e IMvigor-130), anche considerando il recente "warning" delle Agenzie registrative internazionali, che ne hanno limitato l'uso in monoterapia per questo setting ai soli casi unfit per cisplatino e con elevata espressione di PD-L1, per il rischio di una minor efficacia rispetto alla chemioterapia con cisplatino.³²⁻⁴¹

Dati promettenti sembrano derivare anche da approcci target. In particolare sono in fase avanzata di studio alcuni inibitori (Erdafitinib Rogaratinib) del pathway di FGF-R, espresso in una bassa percentuale di pazienti (in prevalenza classificabili come "luminal-I") ma con elevata probabilità di risposta (20-40%) e un immuno-coniugato (Enfortumab) che veicola una sostanza citotossica (Vedotina) su cellule esperimenti Nectina-4, un target molto espresso sulle cellule uroteliali. Anche i dati iniziali di questo approccio sembrano molto interessanti.⁴²⁻⁴⁵

BIBLIOGRAFIA

1. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Eds.). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press, Lyon, 2004.
2. Negri E, La Vecchia C. Epidemiology and prevention of bladder cancer. *Eur J Cancer Prev* 2001; 10:7-14.
3. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Press, Lyon, 2004.
4. Puente D, Hartge P, Greiser E, et al. A pooled analysis of bladder cancer case-control studies evaluating smoking in men and women. *Cancer Causes & Control* 2006; 17:71-9.
5. Dietrich H, Dietrich B. Ludwig Renh [1849-1930] pioneering findings on the aetiology of bladder tumours. *World J Urol* 2001; 19:151-3.
6. Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, Redaelli A. *Cancer Pract* 2002; 10:311-22.
7. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. some drinking water disinfectants and contaminants, including arsenic. IARC Press, Lyon, 2004.
8. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Coffee, tea, mate, methylxantines and methylglyoxal. IARC Press, Lyon, 1991.
9. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Some chemicals that cause tumours of the

- kidney or urinary bladder in rodents and some other substances. IARC Press, Lyon, 1999.
10. Aben KK, Witjes JA, Schoenberg MP, et al. Familial aggregation of urothelial cell carcinoma. *Int J Cancer* 2002; 98:274-8.
 11. Sijmons RH, Kiemeny LA, Witjes JA, Vasen HF. Urinary tract cancer and hereditary non polyposis colorectal Cancer: risks and screening options. *J Urol* 1998; 160:466-70.
 12. Crockett DG, Wagner DG, Holmäng S, et al. Upper urinary tract carcinoma in Lynch syndrome cases. *J Urol* 2011; 185: 627-30.
 13. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia, rapporto 2016: Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2017; 41 (2 Suppl. 1).
 14. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. Italian cancer figures, report 2014: Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6 Suppl. 1):1-144.
 15. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49:466-77.
 16. Guney S, Guney N, Canogullari Z, Ergenekon E. Ta T1 low and intermediate transitional cell carcinoma of the bladder: recurrence rates and the timing of check cystoscopies within the first year. *Urol Int* 2008; 80:124-8.
 17. Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 2001; 21:765-9.
 18. Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH, et al. A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Party on Superficial Bladder Cancer. *J Urol* 1996; 156:1934-40.
 19. Zlotta AR, van Vooren JP, Huygen K, et al. What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? Are six weekly instillations necessary? *Eur Urol* 2000; 37:470-7.
 20. Galsky MD, Pal SK, Chowdhury S, et al. Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer* 2015; 121 (15):2586-93.
 21. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361:1927-34.
 22. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: Update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 2005; 48:202-5.
 23. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol* 2005; 48:189-99.
 24. Necchi A, Briganti A, Bianchi M, et al. Preoperative pembrolizumab (pembro) before radical cystectomy (RC) for muscle-invasive urothelial bladder carcinoma (MIUC): Interim clinical and biomarker findings from the phase 2 PURE-01 study. *J Clin Oncol*. 2018;36(suppl):abstr 4507.
 25. Powles T, Rodriguez-Vida A, Duran I, et al. A phase II study investigating the safety and efficacy of neoadjuvant atezolizumab in muscle invasive bladder cancer (ABACUS). *J Clin Oncol*. 2018;36(suppl):abstr 4506.
 26. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. Preliminary results of M-VAC for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 1985; 133:403-7.
 27. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:4602-8.
 28. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol*. 2012;30(2):191-9.
 29. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4454-61.
 30. Fechner G, Siener R, Reimann M, et al. Randomised phase II trial of gemcitabine and paclitaxel second-line chemotherapy in patients with transitional cell carcinoma (AUO Trial AB 20/99). *Int J Clin Pract* 2006; 60:27-31.
 31. Sternberg CN, Caldoro F, Pizzocaro G, et al. Chemotherapy with an every-2-week regimen of gemcitabine and paclitaxel in patients with transitional cell carcinoma who have received prior cisplatin-based therapy. *Cancer* 2001; 92:2993-8.
 32. Powles T, Eder JP, Fine GD, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 2014; 558-62.
 33. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 387:1909-20.
 34. Sharma P, Bono P, Kim JW, et al. Efficacy and safety of nivolumab monotherapy in metastatic urothelial cancer (mUC): Results from the phase I/II CheckMate 032 study. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl.; Abstr 4501).
 35. Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), a PD-L1 antibody, in

- urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34 [Suppl.; Abstr 4502].
36. Apolo AB, Infante JR, Balmanoukian A, et al. Avelumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, In Patients With Refractory Metastatic Urothelial Carcinoma: Results From a Multicenter, Phase Ib Study. *J Clin Oncol*. 2017 Jul 1;35(19):2117-2124.
 37. Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S, et al. Pembrolizumab (MK-3475) for advanced urothelial cancer: updated results and biomarker analysis from KEYNOTE-012. *J Clin Oncol* 2015; 33 [Suppl.; Abstr 4502].
 38. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. for the KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017; 376 (11):1015-26.
 39. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. for the IMvigor210 Study Group. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017; 389 (10064):67-76.
 40. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 387(10031):1909-20.
 41. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18 (3):312-22.
 42. Nogova L, Sequist LV, Perez Garcia JM, et al. Evaluation of BGJ398, a fibroblast growth factor receptor 1-3 kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors harboring genetic alterations in fibroblast growth factor receptors: results of a global phase I, dose-escalation and dose-expansion study. *J Clin Oncol* 2017; 35 (2):157-65.
 43. Rosenberg JE, Sridhar SS, Zhang J, et al. Updated results from the enfortumab vedotin phase 1 (EV-101) study in patients with metastatic urothelial cancer (mUC). *J Clin Oncol*. 2018;36(suppl):abstr 4504.
 44. Siefker-Radtke AO, Necchi A, Park SH, et al. First results from the primary analysis population of the phase 2 study of erdafitinib (ERDA; JNJ-42756493) in patients (pts) with metastatic or unresectable urothelial carcinoma (mUC) and FGFR alterations (FGFRalt). *J Clin Oncol*. 2018;36(suppl):abstr 4503.
 45. Joerger M, Cassier PA, Penel N, et al. Rogaratinib in patients with advanced urothelial carcinomas prescreened for tumor FGFR mRNA expression and effects of mutations in the FGFR signaling pathway. *J Clin Oncol*. 2018;36(suppl):abstr 4513.

Utero-corpo

Domenica Lorusso e AIRTUM Working Group

Oncologia – Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS di Roma - domenica.lorusso@policlinicogemelli.it

UTERO CORPO	
Incidenza	Sono attesi, nel 2019, 8.700 nuovi casi (5% di tutti i tumori femminili, è la terza neoplasia più frequente nella donna nella fascia di età 50-69 anni). Si stima che il rischio di sviluppare un tumore del corpo dell'utero nell'arco della vita di una donna sia di 1 su 51.
Mortalità	Nel 2016 sono stati registrati 2.621 decessi pari al 3% dei decessi per tumore nelle donne.
Sopravvivenza a 5 anni	In Italia è pari al 77% con lievi differenze tra Nord e Sud.
Sopravvivenza a 10 anni	In Italia è pari al 74%.
Fattori di rischio	Tutte le condizioni che determinano iperestrogenismo rappresentano un fattore di rischio per il carcinoma dell'endometrio tipo 1 (anovulazione, obesità) insieme a ipertensione e diabete. Precedente radioterapia pelvica e assunzione di tamoxifene rappresentano fattori di rischio per il tipo 2.
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti. Per ulteriori approfondimenti consultare <i>Linee Guida AIOM</i> nel sito www.aiom.it
Trattamento	

I tumori dell'utero per epidemiologia, fattori di rischio, istologia, storia naturale e terapia sono distinti in tumori del corpo e della cervice, questi ultimi sono trattati nel capitolo relativo ai tumori HPV-correlati.

Fattori di rischio

Il carcinoma endometriale è tra i più frequenti tumori insorgenti nelle donne. In circa l'80% di queste lesioni, l'iperestrogenismo gioca un ruolo fondamentale (contrariamente al progesterone) e caratterizza neoplasie di tipo endometrioide, tendenzialmente bene o moderatamente differenziate, che insorgono al termine di un percorso cancerogenetico comprendente una serie di lesioni premaligne (iperplasia complessa, eventualmente con atipie). I principali fattori di rischio di queste forme sono rappresentati da alto numero di cicli anovulatori, nulliparità, menopausa tardiva, obesità, diabete e ipertensione. Da ricordare in questo senso anche il ruolo della terapia ormonale estrogenica (non associata a progestinici), l'effetto paradossale dell'ormonoterapia con antagonisti degli estrogeni per il carcinoma mammario e la stretta associazione con i (rari) tumori a cellule della granulosa e la (ancor più rara) sindrome dell'ovaio policistico.¹ Le neoplasie estrogeno-indipendenti si associano invece a scarsa differenziazione, insorgono in età più avanzata (menopausa), presentano differenziazioni in senso sieroso o a cellule chiare e non sono associate a pregressa iperplasia o displasia dell'endometrio.²

I tumori maligni mesenchimali più frequenti sono rappresentati dai leiomiomi e dalle neoplasie dello stroma endometriale; meno frequenti sono gli angiosarcomi e ancor più rari i tumori mesenchimali "a differenziazione estranea" alle strutture dell'utero. Il leiomioma costituisce il più frequente sarcoma uterino, insorge prevalentemente in donne adulte (intorno a 50 anni) e non sono riferite associazioni con i fattori di rischio legati all'insorgenza del carcinoma endometrioide. I tumori dello stroma endometriale, molto più rari, insorgono generalmente in donne più giovani, rispetto a tutte le altre neoplasie maligne³ e, quando di basso grado, condividono una traslocazione cromosomica ricorrente [t(7;17) (p15;q21)].⁴

Non più da annoverare tra i sarcomi ma tra i carcinomi endometriali di tipo 2 sono invece i tumori misti maligni mulleriani (più correttamente carcinosarcomi), ad insorgenza in età più anziana (intorno ai 65 anni)⁵ e comportamento aggressivo. Tra i fattori di rischio per questo tipo di neoplasie si annoverano le radiazioni (tumore iatrogeno post irradiazione pelvica) e il possibile ruolo della terapia con antagonisti degli estrogeni nel carcinoma mammario.⁶

Incidenza

Sono 8.700 i nuovi casi di tumore attesi nel 2019.^{Tabella 5}

La possibilità di sviluppare un tumore dell'utero corpo nell'arco della vita è pari a 1/51.^{Tabella 4}

In Italia la distribuzione del tumore è 2% al Centro e -5% al Sud.^{Tabella 16}

Mortalità

Nel 2016 i decessi per il tumore dell'utero corpo in Italia sono stati 2.621. (ISTAT 2016).^{Tabella 8}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni nei tumori del corpo dell'utero in Italia è pari al 77%.^{Figura 6} La probabilità di sopravvivere a 5 anni dalla diagnosi è pari all'84% essendo vissuti il primo anno e al 95% essendo vissuti 5 anni dalla diagnosi.⁷

La sopravvivenza a 5 anni mostra lievi differenze tra Nord e Sud.^{Tabella 28} La sopravvivenza a 10 anni in Italia è pari al 74%.

Prevalenza

In Italia sono circa 117.000 le persone con pregressa diagnosi di tumore dell'utero corpo.^{8, Tabella 23}

Diagnosi precoce

Il carcinoma endometriale raramente è asintomatico. Il sintomo d'esordio è rappresentato dalla perdita ematica atipica. In presenza di questo sintomo l'incidenza di carcinoma dell'endometrio, in menopausa, oscilla tra l'8 e il 10%. La precocità del sintomo fa in modo che il 70% dei tumori endometriali sia diagnosticato quando la lesione è ancora confinata all'utero. Una percentuale variabile tra il 2,2% e il 3,1% dei carcinomi dell'endometrio rimane per lungo tempo asintomatica; in questi casi la diagnosi è accidentale e viene effettuata su tumori occulti durante autopsie di donne morte per cause non legate alla patologia neoplastica. In premenopausa le perdite ematiche atipiche sono di più difficile interpretazione, anche perché spesso si tende a sottovalutare il sintomo e quindi la diagnosi risulta spesso non tempestiva. L'esame ecografico transvaginale consente uno studio più accurato della rima endometriale rispetto all'ecografia sovrapubica transaddominale. In postmenopausa l'endometrio è atrofico, per cui il rilievo di un endometrio ispessito può essere riscontrato in presenza di polipi, iperplasia endometriale e carcinomi del corpo dell'utero. Se lo spessore dell'endometrio è <4 mm, il rischio di iperplasia endometriale è minimo e non dovrebbero essere praticate indagini invasive. In caso di perdita ematica atipica in postmenopausa è mandatoria l'acquisizione di una biopsia della cavità endometriale. In caso di riscontro di ispessimento della rima endometriale all'esame ecografico e in caso di comparsa di perdite ematiche atipiche in menopausa, l'esame diagnostico d'elezione è rappresentato dall'isteroscopia, che consente, in regime ambulatoriale, la visualizzazione diretta del canale cervicale e della cavità uterina con la possibilità di eseguire biopsie mirate.⁹

Terapia

Rispetto alla presenza di alcuni fattori prognostici (grado di infiltrazione miometriale, grado di differenziazione, dimensioni del tumore, presenza di emboli vascolari e/o linfatici, metastasi linfonodali, istotipo, infiltrazione del canale cervicale) i tumori dell'endometrio si dividono in classi di rischio bene definite. *Basso rischio*: tumori G1-G2 che infiltrano il miometrio per <50% del suo spessore senza LVSI (stadio FIGO IA G1-G2 no LVSI). *Rischio intermedio*: tumori G1-G2 che infiltrano il miometrio per >50% del suo spessore senza evidenza di LVSI (IB G1-G2, no LVSI). *Rischio intermedio-alto*: tumori scarsamente differenziati che infiltrano l'endometrio per <50% dello spessore indipendentemente dalla presenza di LVSI o tumori G1-G2 che presentano LVSI indipendentemente dal grado di infiltrazione (stadi FIGO IA G3 o IA o B G1-G2).

con LVSI). *Alto rischio*: tumori scarsamente differenziati che infiltrano il miometrio per >50% del suo spessore, stadi II-III-IV (stadi FIGO IB G3, stadio II, III e IV). Rientrano nella categoria ad alto rischio tutti i tumori dell'endometrio tipo 2 (istotipi speciali) indipendentemente dal grado di infiltrazione, grado di differenziazione e stadio. La terapia si basa su un trattamento primario chirurgico, seguito, nei casi a rischio intermedio e alto, da un trattamento complementare o adiuvante. L'intervento di scelta è rappresentato da isterectomia totale extra fasciale eseguita per via laparoscopica negli stadi iniziali (la recente pubblicazione dello studio randomizzato LACE documenta che l'approccio chirurgico mini-invasivo è assolutamente sovrapponibile all'approccio laparotomico negli stadi I in termini di sopravvivenza libera da malattia ad un FU di 4,5 anni, a fronte di minori complicanze chirurgiche e migliore qualità di vita per le pazienti sottoposte a laparoscopia)¹⁰ o addominale negli stadi avanzati con annessiectomia bilaterale e colpectomia del terzo superiore della vagina. La linfoadenectomia nel cancro dell'endometrio è importante per una corretta stadiazione, ma il suo ruolo terapeutico è controverso; recenti evidenze suggeriscono un ruolo terapeutico negli stadi ad alto rischio ma non in quelli a rischio basso-intermedio.¹¹ Attualmente in Centri specializzati la procedura del linfonodo sentinella sta progressivamente sostituendo la linfoadenectomia: una recente metanalisi su 44 studi e 2.236 pazienti ha riportato, per la tecnica del linfonodo sentinella effettuata con il verde di indocianina, una sensibilità del 91% e un *detection rate* del 93%.¹²

Il ruolo della radioterapia ha subito un importante ridimensionamento delle indicazioni nel trattamento adiuvante dei tumori dell'endometrio dopo la pubblicazione, negli ultimi anni, di una serie di studi randomizzati che non riconoscono alcun ruolo alla radioterapia nell'aumento della sopravvivenza globale, ma solo una riduzione del rischio locale di recidiva.

Nelle pazienti a rischio intermedio basso e in quelle a rischio intermedio alto con linfonodi asportati e negativi, lo studio PORTEC 2,¹³ che ha confrontato la radioterapia esterna con la brachiterapia, ha sancito quest'ultima come nuovo standard di trattamento sulla base dello stesso outcome oncologico a prezzo di una ridotta tossicità e una migliore qualità di vita, laddove la radioterapia esterna rimane lo standard nelle pazienti a rischio intermedio alto di cui non si conosce lo stato linfonodale. In questo stesso setting di pazienti lo studio GOG 249 non ha dimostrato il beneficio dell'aggiunta della chemioterapia alla brachiterapia vs il trattamento standard rappresentato dalla RT esterna, per cui ad oggi si ritiene non indicato il trattamento con chemioterapia nelle pazienti a rischio intermedio e intermedio-alto.¹⁴

Nelle pazienti ad alto rischio (endometrioidi stadio FIGO IB G3, II-III o sierosi e cellule chiare stadio I-III) lo studio PORTEC 3 ha dimostrato che la chemioterapia in combinazione alla radioterapia non migliora significativamente la sopravvivenza a 5 anni rispetto alla radioterapia da sola (a fronte di un significativo aumento della tossicità); un significativo aumento dell'11% di sopravvivenza libera da progressione a 5 anni e un significativo aumento dell'8% di sopravvivenza globale a 5 anni nello stadio III sono stati registrati nel braccio di combinazione di chemio e radioterapia.¹⁵ Lo studio è stato criticato perché il 50% circa delle pazienti arruolate presentavano tumori G1-2 e come tali a basso rischio; la comunità scientifica attende i risultati di uno studio in corso che randomizza nel trattamento adiuvante del tumore dell'endo-

metrio in stadio I-II G3 (tipo 1 e 2) chemioterapia vs osservazione, prima di decretare definitivamente l'assenza di un ruolo della chemioterapia in questo setting di malattia.

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

Per quanto riguarda la scelta del trattamento chemioterapico, i farmaci più attivi sono rappresentati da cisplatino, doxorubicina e paclitaxel con percentuali di risposte obiettive al trattamento superiori al 20%. Tra gli schemi di polichemioterapia lo schema con cisplatino, adriamicina e paclitaxel molto attivo, ma altrettanto tossico, è stato sostituito con la combinazione carboplatino-paclitaxel che ha dimostrato pari efficacia ma ridotta tossicità (GOG 209). All'ASCO 2015 il gruppo MITO ha presentato i risultati del primo studio randomizzato che confronta la chemioterapia standard con carboplatino-paclitaxel verso la stessa combinazione con l'aggiunta del bevacizumab nella malattia avanzata e metastatica. Lo studio ha dimostrato un vantaggio significativo per il braccio sperimentale in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS) (8,7 vs 13 mesi) e risposte obiettive al trattamento (RR) (54% vs 73%) con un trend per sopravvivenza globale (OS) (18 vs 23,5 mesi) pur essendo il dato di OS ancora immaturo.¹⁶

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

- **nel basso rischio:** nessun trattamento adiuvante;
- **nel rischio intermedio:** nessun trattamento adiuvante o una brachiterapia con la finalità di ridurre il rischio di recidiva locale senza impattare sulla sopravvivenza;
- **nel rischio intermedio-alto:** se la paziente non ha effettuato la linfadenectomia, il trattamento adiuvante è rappresentato dalla radioterapia esterna; se la paziente ha effettuato la linfadenectomia (e i linfonodi sono negativi) il trattamento adiuvante è rappresentato dalla brachiterapia;
- **nell'alto rischio:** se la paziente non ha effettuato la linfadenectomia, il trattamento adiuvante è rappresentato dalla combinazione di chemioterapia sistemica e radioterapia esterna; se la paziente ha effettuato la linfadenectomia, e i linfonodi sono negativi, il trattamento adiuvante è rappresentato dalla radioterapia esterna; il ruolo della chemioterapia è oggetto di studio in questo momento; se la paziente ha effettuato la linfadenectomia e i linfonodi sono positivi, il trattamento adiuvante è rappresentato dalla combinazione di chemioterapia e radioterapia esterna.

Il trattamento della malattia avanzata rappresenta un grosso challenge specie nelle pazienti che hanno ricevuto i farmaci più efficaci (carboplatino e paclitaxel) nel setting adiuvante. Trattamenti attivi nella seconda linea sono le antracicline, il taxolo settimanale e l'ormonoterapia con progestinici o inibitori dell'aromatasi con tassi di risposta del 10-15% e mediane di PDS di circa 4 mesi. Una speranza sembra arrivare dall'immunoterapia specie per i tumori dell'endometrio con instabilità dei microsatelliti (MSI) o polimutati (POLE) associati alla sindrome di Lynch. All'ultimo congresso

americano di oncologia medica (ASCO 2016) sono stati presentati i risultati di uno studio di fase II su 24 pazienti affette da carcinoma dell'endometrio recidivato e/o metastatico, tutte pretrattate con mediamente due precedenti linee di chemioterapia e radioterapia, sottoposte a monoterapia con pembrolizumab 10 mg/kg ogni 2 settimane fino a progressione di malattia o a tossicità inaccettabile.¹⁷ Lo studio ha dimostrato un tasso di risposte obiettive al trattamento del 13%, con un duraturo clinical benefit di mediamente 25 mesi nel 46% della popolazione trattata. Pembrolizumab ha recentemente ottenuto l'approvazione FDA per il trattamento dei tumori dell'endometrio MSI mutati. Sono in corso studi randomizzati che combinano anti-PD e PD-L1 alla chemioterapia con carboplatino-paclitaxel nel trattamento della prima linea metastatica di carcinoma dell'endometrio.

La combinazione di Lenvatinib, un inibitore orale multichinasi con proprietà antiangiogeniche, e Pembrolizumab ha fatto registrare un tasso di risposte obiettive del 40% a 24 settimane di trattamento in una popolazione di 54 pazienti con tumore dell'endometrio avanzato/metastatico, confermandosi come la combinazione terapeutica con il più alto livello di attività ad oggi riportato nella patologia metastatica.¹⁸

Sono in corso studi randomizzati che confrontano questa combinazione con la chemioterapia standard nel trattamento di prima e seconda linea del tumore dell'endometrio avanzato/metastatico.

Il trattamento di scelta dei sarcomi dell'utero è rappresentato dall'isterectomia, mentre non abbiamo dati che l'annessiectomia bilaterale aumenti la sopravvivenza (sebbene il 40-70% dei leiomiomasarcomi esprima recettori per estrogeni e progesterone) per cui in donne in età premenopausale l'annessiectomia non è mandatoria. Il morcellamento dell'utero durante l'isterectomia laparoscopica è un fattore prognostico negativo per la sopravvivenza tanto che la FDA e la Società Italiana di Ginecologia Oncologica si sono espresse controindicando l'uso della chirurgia laparoscopica nel trattamento dei miomi uterini. La linfadenectomia non è generalmente raccomandata visto il basso rischio di metastasi linfonodali, ma l'asportazione di linfonodi sospetti o aumentati di volume è obbligatoria durante l'intervento di citoriduzione.¹⁸ Il leiomiomasarcoma è ritenuto un sarcoma di alto grado con una prognosi generalmente sfavorevole (il rischio di recidiva anche nel tumore allo stadio I confinato all'utero supera il 50%); inoltre in circa 1/3 dei tumori apparentemente in stadio I è presente malattia extrauterina, per cui una TC o una PET postoperatoria è necessaria prima di ogni decisione sulla strategia adiuvante. Per le pazienti senza evidenza di malattia dopo l'isterectomia per leiomiomasarcomi confinati all'utero (stadio I) non c'è evidenza che un trattamento adiuvante migliori la prognosi; la radioterapia non ha dimostrato di impattare né sul controllo locale di malattia né sulla sopravvivenza e pertanto non vi è indicazione a proporla. Per l'elevato rischio di recidiva anche nello stadio iniziale e l'assenza di efficacia della radioterapia nel controllo della recidiva, da più parti si fa strada l'idea che il trattamento sistemico vada proposto nelle pazienti ad alto rischio. Alcuni studi retrospettivi suggerirebbero un allungamento della sopravvivenza libera da progressione (PFS) nelle pazienti trattate con chemioterapia adiuvante mentre altri studi non confermano il beneficio della stessa.¹⁹

All'ASCO 2018 sono stati presentati i risultati di uno studio randomizzato che confrontava una chemioterapia costituita da 4 cicli di Adriamicina seguiti da 4 cicli

di Gemcitabina-Docetaxel vs la sola osservazione nei leiomiiosarcomi uterini confinati all'utero. Lo studio è stato schiuso precocemente dopo l'arruolamento di appena 38 delle 2016 pazienti previste e non ha dimostrato nessun vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale nel gruppo di pazienti trattate con la chemioterapia adiuvante che, come atteso, avevano sviluppato una maggiore tossicità.²⁰

Nelle pazienti con malattia localmente avanzata e completamente resecata chirurgicamente, le opzioni variano dalla sola osservazione (con trattamento alla ripresa di malattia) alla radioterapia, alla terapia ormonale, alla chemioterapia adiuvante. In questi casi la decisione sul tipo di strategia deriva da un algoritmo decisionale che si basa fundamentalmente sul rapporto rischi/benefici dei trattamenti e che tiene conto della preferenza della paziente, della sua età e comorbidità, oltre che di caratteristiche proprie della malattia come lo stato recettoriale, il grado e le sedi della malattia. Uno studio francese recentemente pubblicato stabilisce che la chemioterapia postoperatoria in aggiunta alla radioterapia in pazienti con sarcomi uterini stadio I-III migliora la sopravvivenza libera da progressione a 3 anni rispetto alla sola radioterapia (41 vs 55%, $p=0,048$) senza modificare la sopravvivenza (81% vs 69% nel braccio sperimentale e standard rispettivamente, $p=0,41$).²¹

Nella malattia metastatica non c'è una singola definita strategia chemioterapica e le varie opzioni terapeutiche (doxorubicina monoterapia, doxorubicina-ifosfamide, gemcitabina monoterapia, gemcitabina-docetaxel, adriamicina-dacarbazina, gemcitabina-dacarbazina) devono essere valutate alla luce della schedula di trattamento, della tossicità, delle comorbidità della paziente e del volume di malattia. Opzioni per la seconda linea sono rappresentate da trabectedina, pazopanib, dacarbazina, gemcitabina, eribulina, ifosfamide ad alte dosi e temozolamide senza evidenza di maggiore o minore beneficio di un trattamento rispetto ad un altro con l'eccezione di uno studio randomizzato che ha confrontato la trabectedina con la dacarbazina nel trattamento di seconda linea dei lipo e leiomiiosarcomi metastatici, ha riportato un significativo vantaggio in termini di PFS (4,2 vs 1,5 mesi) per la trabectedina.²²

Recenti evidenze scientifiche suggeriscono che possa esistere una maggiore o minore sensibilità ai farmaci rispetto alle singole istologie dei sarcomi: in questa visione l'ifosfamide e il taxotere sembrerebbero meno attivi nei leiomiiosarcomi uterini della gemcitabina e delle antracicline.²³

Contrariamente a queste osservazioni lo studio randomizzato, che confrontava la combinazione adriamicina-ifosfamide verso una chemioterapia basata sulla istologia nei sarcomi dei tessuti molli, non ha dimostrato un vantaggio per il braccio sperimentale confermando ifosfamide-adriamicina quale trattamento standard nella terapia di prima linea dei sarcomi dei tessuti molli.²⁴

L'aggiunta di bevacizumab alla combinazione di gemcitabina-taxotere nel trattamento di prima linea della malattia metastatica non si è tradotta in un miglioramento della PFS, dell'OS e del RR rispetto alla sola chemioterapia.²⁵ L'ormonoterapia con inibitori dell'aromatasi può rappresentare un'opzione terapeutica per i leiomiiosarcomi a decorso indolente che esprimono recettori per estrogeni e/o progesterone.

La metastasectomia della recidiva di malattia, a condizione che garantisca l'asportazione totale del tumore, sembra impattare sulla sopravvivenza specie nelle lesioni

singole (polmonari prevalentemente) o di numero limitato e con lunghi intervalli liberi da malattia. Non abbiamo dati sulla opportunità di un trattamento adiuvante dopo metastasectomia, per cui in casi di completa radicalità l'approccio più condiviso è di sola osservazione.²⁴

Il carcinosarcoma è oggi ritenuto un tumore epiteliale indifferenziato e non più una neoplasia con una componente bifasica epiteliale e mesenchimale. Essendo tumori con elevato rischio di metastatizzazione peritoneale e linfonodale, l'approccio chirurgico deve prevedere oltre a isterectomia e annessiectomia bilaterale, omentectomia e stadiazione completa di peritoneo e retroperitoneo. Essendo ritenuti tumori endometriali ad alto rischio di tipo 2, rispetto ai quali hanno però una prognosi peggiore, il trattamento chemioterapico adiuvante è mandatorio anche al primo stadio di malattia e le opzioni chemioterapiche di prima linea comprendono la combinazione cisplatino-ifosfamida o carboplatino-paclitaxel. La radioterapia sembra avere un ruolo nel controllo locale di malattia in quanto riduce la recidiva locale, ma non impatta sulla sopravvivenza; questo dato però non è confermato in tutti gli studi e il suo utilizzo dovrebbe essere discusso con la paziente in un rapporto rischi/benefici del trattamento.²⁵

Il sarcoma dello stroma endometriale (ESS) di basso grado rappresenta il 20% circa dei sarcomi uterini; è una neoplasia a comportamento clinico indolente con sopravvivenze a 5 anni riportate >90%. Tipicamente è caratterizzato dalla traslocazione cromosomiale t(7:17)(p15;q21), che dà origine ad un gene di fusione JAZF1/JJAZ1. L'isterectomia è il trattamento di scelta e, sebbene gli ESS siano ritenuti tumori ormonosensibili (esprimono recettori per estrogeni e/o progesterone praticamente nel 100% dei casi), dati recenti sembrano non attribuire un ruolo prognostico all'annessiectomia, che può essere omessa nelle pazienti giovani a basso rischio. Il ruolo della linfadenectomia è controverso: sebbene siano ritenute neoplasie con uno spiccato linfotropismo (il rischio di metastasi linfonodali varia negli studi dal 7 al 19%) la linfadenectomia sistematica non sembra conferire un vantaggio terapeutico, per cui oggi la linfadenectomia è indicata solo in caso di linfonodi sospetti o ingranditi.²⁶ Il trattamento adiuvante non è del tutto definito: la radioterapia sembra impattare minimamente sul controllo locale di malattia e per niente sulla sopravvivenza, per cui non c'è indicazione ad un trattamento radioterapico adiuvante in queste pazienti.²⁷ Per l'elevata presenza di recettori per estrogeni e progesterone e la buona tollerabilità delle terapie ormonali, in alcuni centri si consiglia la terapia ormonale con progesterone e inibitori dell'aromatasi (per 2 anni) dopo chirurgia radicale, anche alla luce di dati recenti che documentano una riduzione del tasso di recidiva e un trend (non significativo) di miglioramento della sopravvivenza nelle pazienti trattate rispetto ai controlli storici gestiti con la sola osservazione. Nelle pazienti con malattia metastatica e in quelle con recidiva (la recidiva può intervenire nel 36-56% delle pazienti in stadio iniziale ad un tempo variabile di 9-65 mesi), vista la natura indolente della malattia, una citoriduzione ottimale seguita da una ormonoterapia adiuvante sembra conferire un vantaggio di sopravvivenza. La chemioterapia rimane un'opzione di rescue nelle pazienti ormono-non responsive al fallimento di ogni strategia ormonale; i farmaci più utilizzati sono doxorubicina ± dacarbazina con possibilità di risposta del 18-20%.²⁸

I sarcomi stromali di alto grado sono caratterizzati dalla proteina di fusione YWHAE-FAM22 che conferisce al sarcoma le caratteristiche di una malattia di alto

grado con un comportamento clinico più aggressivo per il quale si suggerisce un trattamento chemioterapico con gli stessi farmaci attualmente utilizzati nei sarcomi indifferenziati dei tessuti molli.²⁹

I sarcomi indifferenziati sono tumori ad elevata aggressività. La chirurgia citoreducente (istero-annessiectomia bilaterale) seguita da chemioterapia è la strategia di scelta. La scelta del trattamento chemioterapico segue le stesse indicazioni dei sarcomi indifferenziati dei tessuti molli.³⁰

L'adenosarcoma uterino rappresenta il 5% dei sarcomi uterini; è un tumore caratterizzato da una componente epiteliale benigna e una componente stromale che è generalmente rappresentata dal sarcoma stromale di basso grado, sebbene vi siano forme con componenti omologhe o eterologhe di sarcomi di alto grado. Quando la componente sarcomatosa è superiore al 25% (*sarcomatous overgrowth*), questi tumori, che normalmente presentano lo stesso comportamento indolente dei sarcomi di basso grado, esprimono una maggiore aggressività che si associa ad una prognosi infausta di malattia. La chirurgia (istero-annessiectomia bilaterale) rappresenta il trattamento di scelta. Il rischio di metastasi linfonodali è di circa il 3% e pertanto una linfadenectomia sistematica non è richiesta.³⁰ Fattori di rischio per la recidiva sono rappresentati dalla infiltrazione miometriale profonda (rischio di recidiva 25%), dalla invasione linfovaskolare, dalla *sarcomatous overgrowth* (rischio di recidiva 44%), dalla diffusione di malattia fuori dall'utero (rischio di recidiva 25%) e dalla presenza di una componente eterologa nel tumore primitivo.³¹ Dato che nella maggior parte dei casi la componente stromale è rappresentata dall'ESS, la gestione della malattia adiuvante (in presenza di fattori di rischio)/metastatica in queste pazienti è simile a quella degli ESS, mentre nelle pazienti in cui è documentata una *sarcomatous overgrowth*, la chemioterapia è ritenuta la strategia di scelta con farmaci e schedule simili a quelli utilizzati per i sarcomi indifferenziati.³¹

BIBLIOGRAFIA

1. Tavassoli FA, Devilee P (Eds.). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. IARC Press, Lyon, 2003.
2. Cirisano FD Jr, Robboy SJ, Dodge RK, et al. The outcome of stage I-II clinically and surgically staged papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared with endometrioid carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000; 77:55-65.
3. De Fusco PA, Gaffey TA, Malkasian GD Jr, et al. Endometrial stromal sarcoma: review of Mayo Clinic experience, 1945-1980. *Gynecol Oncol* 1989; 35:8-14.
4. Li H, Wang J, Ma X, Sklar J. Gene fusions and RNA trans-splicing in normal and neoplastic human cells. *Cell Cycle* 2009; 8:218-22.
5. Dinh TV, Slavin RE, Bhagavan BS, et al. Mixed müllerian tumors of the uterus: a clinicopathologic study. *Obstet Gynecol* 1989; 74:388-92.
6. Uehara T, Onda T, Togami S, et al. Prognostic impact of the history of breast cancer and of hormone therapy in uterine carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22:280-5.
7. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia, rapporto 2016: Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2017; 41 [2 Suppl. 1].
8. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. Italian cancer figures, report 2014: Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 [6 Suppl. 1]:1-144.
9. Osservatorio nazionale Screening. <http://www.osservatorionazionale screening.it/content/i-numeri-degli-screening>
10. Janda M, Gebbski V, Davies LC, et al. Effect of Total laparoscopic Hysterectomy vs Total Abdominal Hysterectomy on Disease Free Survival among women with stage I endometrial cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 28:1224-33.

11. May K, Bryant A, Dickinson HO, et al. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 (1): Review.
12. Lin H, Ding Z, Kota VG, et al. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; doi: 10.18632/oncotarget.16662. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 28410225.
13. Nout RA, Smit VT, Putter H, et al. PORTEC Study Group. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomized trial. *Lancet* 2010; 375:816-23.
14. Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, von Gruenigen V, Huang H, Yashar CM, Mannel RS, Kim JW, Salani R, DiSilvestro PA, Burke JJ, Rutherford T, Spirios NM, Terada K, Anderson PR, Brewster WR, Small W, Aghajanian CA, Miller DS. Phase III Trial: Adjuvant Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Brachytherapy Plus Paclitaxel/Carboplatin in High-Intermediate and High-Risk Early Stage Endometrial Cancer. *J Clin Oncol*. 2019 Apr 17;JCO1801575. doi: 10.1200/JCO.18.01575. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30995174.
15. De Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Mar;19(3):295-309.
16. Lorusso D, Ferrandina G, Colombo N, et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel compared to carboplatin-paclitaxel-bevacizumab in advanced or recurrent endometrial cancer: The MITO END-2 trial. *J Clin Oncol* 2015; 33, [Suppl. 15, Abstr 5502].
17. Ott PA, Bang YJ, Berton-Rigaud D, Elez E, Pishvaian MJ, Rugo HS, Puzanov I, Mehnert JM, Aung KL, Lopez J, Carrigan M, Saraf S, Chen M, Soria JC. Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Advanced Programmed Death Ligand 1-Positive Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol*. 2017 Aug 1;35(22):2535-2541. doi: 10.1200/JCO.2017.72.5952. Epub 2017 May 10. PubMed PMID: 28489510
18. Makker V, Rasco D, Vogelzang NJ, Brose MS, Cohn AL, Mier J, Di Simone C, Hyman DM, Stepan DE, Dutcus CE, Schmidt EV, Guo M, Sachdev P, Shumaker R, Aghajanian C, Taylor M. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer: an interim analysis of a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Mar 25. pii: S1470-2045(19)30020-8. doi:10.1016/S1470-2045(19)30020-8. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30922731.
19. Reichardt P. The treatment of uterine sarcomas. *Ann Oncol* 2012; 23 [Suppl. 10]:151-7.
20. Hensley M.L., Enserro D., Hatcher H, et al. Adjuvant gemcitabine plus docetaxel followed by doxorubicin versus observation for uterus-limited, high-grade leiomyosarcoma: A phase III GOG study. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 5505)
21. Pautier P, Floquet A, Gladiéff L, Bompas E, Ray-Coquard I, Piperno-Neumann S, Selle F, Guillemet C, Weber B, Largillier R, Bertucci F, Opinel P, Duffaud F, Reynaud-Bougnoix A, Delcambre C, Isambert N, Kerbrat P, Netter-Pinon G, Pinto N, Duvillard P, Haie-Meder C, Lhomme C, Rey A. A randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and cisplatin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with localized uterine sarcomas (SARCGYN study). A study of the French Sarcoma Group. *Ann Oncol*. 2013 Apr;24(4):1099-104. doi: 10.1093/annonc/mds545. Epub 2012 Nov 8. PubMed PMID:23139262.
22. Hensley ML, Patel SR, von Mehren M, Ganjoo K, Jones RL, Staddon A, Rushing D, Milhem M, Monk B, Wang G, McCarthy S, Knoblauch RE, Parekh TV, Maki RG, Demetri GD. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine in patients with advanced uterine leiomyosarcoma after failure of anthracycline-based chemotherapy: Subgroup analysis of a phase 3, randomized clinical trial. *Gynecol Oncol*. 2017 Sep;146(3):531-537. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.06.018. Epub 2017 Jun 24. PubMed PMID: 28651804; PubMed Central PMCID: PMC5783302.
23. Casali PG. Histology-and non-histology-driven therapy for treatment of soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 2012; [Suppl. 10]:167-9.
24. Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V, et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-ST5 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2017 Jun;18(6):812-822.
25. Hensley ML, Miller A, O'Malley DM, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus docetaxel plus bevacizumab or placebo as first-line treatment for metastatic uterine leiomyosarcoma: an NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2015; 33 (10):1180-5.
26. Tropé CG, Abeler VM, Kristensen GB. Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus. A review. *Acta Oncol* 2012; 51:694-705.
27. Sampath S, Gaffney DK. Role of radiotherapy treatment of uterine sarcoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25:761-72.
28. Shah SH, Jagannathan JP, Krajewski K, et al. Uterine sarcomas: then and now. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199:213-23.
29. García-Martínez E, Egea Prefasi L, García-Donas J, et al. Current management of uterine sarcomas. *Clin Transl Oncol* 2011; 13:307-14.
30. Naaman Y, Shveiky D, Ben-Shachar I, et al. Uterine sarcoma: prognostic factors and treatment evaluation. *Isr Med Assoc J* 2011;13:76-9.
31. Seddon BM, Davda R. Uterine sarcomas-recent progress and future challenges. *Eur J Radiol* 2011; 78:30-40.

8

Sottotipo molecolare del tumore della mammella e metastatizzazione, studio della rete nazionale AIRTUM con SIAPEC-IAP

Giovanna Tagliabue¹, Sabrina Fabiano¹, Giulio Barigelletti¹, Andrea Tittarelli¹, Guido Mazzoleni², Anna Sapino^{3,4}, Mauro Truini⁵, Carlo Carnaghi⁶, Lucia Mangone⁷

¹ Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale Tumori Milano.

² Anatomia e Istologia Patologica, Azienda Sanitaria dell'Alto Adige.

³ Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino.

⁴ Istituto di Candiolo - FPO-IRCCS, Candiolo (Torino)

⁵ Presidente Siaepec, Società Italiana di Anatomia patologica e di Citologia Diagnostica

⁶ Oncologia Medica, Azienda Sanitaria dell'Alto Adige

⁷ Azienda Unità Sanitaria Locale, IRCCS di Reggio Emilia

Il tumore della mammella è oggi riconosciuto come una malattia eterogenea che comprende almeno 21 istotipi invasivi diversi e che presenta sottotipi molecolari distinti¹. In passato i sistemi di classificazione per questo tumore si basavano sulla tipizzazione istologica della morfologia e il grado di differenziazione. In tempi più recenti sono stati inclusi per perfezionare la classificazione anche l'espressione dei recettori ormonali per gli estrogeni (ER) per il progesterone (PR) e l'over-espressione e/o l'amplificazione dell'epidermal growth factor receptor 2 (HER2).

L'interazione degli estrogeni con il loro recettore è complessa, la loro azione è legata alla regolazione della crescita cellulare. Il gene del progesterone è regolato dagli estrogeni, e così la sua espressione viene utilizzata per indicare un corretto funzionamento del pathway degli estrogeni. HER2 è un recettore proteico transmembrana dotato di attività tirosino chinasi: trasmette segnali di crescita al nucleo regolando alcuni aspetti della crescita, divisione e differenziazione cellulare.

L'espressione dei recettori ormonali e di HER2 è considerata di grande importanza in quanto costituisce un fattore prognostico, ma anche predittivo di risposta alla terapia di combinazione con gli anticorpi monoclonali. I profili molecolari sono alla base dell'attuale classificazione che prevede quattro sottotipi derivati dall'espressione congiunta di recettori ormonali e HER2². Utilizzando le informazioni su ER, PR e HER2, Ki67 i tumori vengono raggruppati come segue (criteri Linea Guida AIOM 2018):

- **Luminali A:** tumori che presentano recettori ormonali positivi, HER2 negativo e bassa attività proliferativa (cut off < 20%). A questa categoria possono appartenere diversi istotipi di carcinomi infiltranti ad esempio i carcinomi tubulari e cribriformi e il carcinoma lobulare di tipo classico.

- **Luminali B** che a loro volta si distinguono in:
 - *Luminali B/HER2 negativi* che presentano recettori ormonali positivi, HER2 negativo ed alta attività proliferativa (cut off >20%);
 - *Luminali B/HER2 positivi* che esprimono recettori ormonali positivi, HER2 sovraespresso o amplificato;
- **HER2 positivi**: tumori che presentano HER2 sovraespresso ed entrambi i recettori ormonali negativi;
- **Triplo negativi**: tumori che non esprimono recettori ormonali e sono HER2-negativi. All'interno di questo gruppo si trovano alcuni tumori a morfologia particolare come il midollare tipico, il tumore adenoidocistico e il carcinoma secretorio.

L'attività proliferativa misurata con il Ki67 labelling index (percentuale di nuclei di cellule tumorali che si colorano con l'anticorpo per la proteina Mib1 codificata dal gene MKi67) è oggi riconosciuta come un altro fattore prognostico di rilievo ma viene riportata meno frequentemente nelle casistiche dei registri, non solo a causa dell'assenza di un protocollo standardizzato per la determinazione, ma anche per la variabilità subita nel tempo del valore cut-off per differenziare alta e bassa attività proliferativa.³

I registri di popolazione della rete nazionale AIRTUM registrano per il tumore della mammella lo stato dei recettori ormonali e di HER2 utilizzando i referti di anatomia patologica nei quali è riportata, insieme alla morfologia, allo stadio e al grado di differenziazione, la lettura fatta dai patologi per i marcatori suddetti. Si è pensato perciò, in collaborazione con SIAPEC-IAP, di valutare su base di popolazione le caratteristiche, la frequenza e la capacità metastatica dei profili molecolari dedotti dai risultati registrati per i recettori ormonali e HER2 in una serie di pazienti con tumore della mammella.

Per contare in ambito di popolazione la percentuale di tumori della mammella tipizzati dal punto di vista molecolare e mettere in relazione questi profili con le potenzialità metastatiche è stato condotto uno studio nella rete nazionale AIRTUM a cui hanno partecipato 17 registri. I dati inviati sono compresi nell'arco di tempo 2010-2012, a seconda della disponibilità di ciascun registro, e la durata del follow up fornito è stato di 6 anni (valore mediano), da 4 a 7 anni.

Dopo aver rivisto e standardizzato i valori riportati dai registri partecipanti sono stati costruiti quattro gruppi di pazienti presentanti sottotipi molecolari Luminali A, Luminali B, HER2 positivi e triplo negativi (TN): su 8.831 donne con tumore della mammella partecipanti, sono stati ricostruiti i profili molecolari per 5.917 pazienti (67%), gruppo poi utilizzato per l'analisi. La valutazione della morfologia del tumore della mammella rimane un elemento importante nella valutazione della prognosi e della pianificazione terapeutica per questa malattia, inoltre la morfologia del tumore riflette il profilo molecolare che lo ha prodotto. Nella Tabella 38 sono elencati gli istotipi della nostra coorte in studio correlati con l'espressione del profilo molecolare che li accompagna. Come atteso i carcinomi tubulari e i carcinomi mucinosi sono nella quasi totalità Luminali A; il carcinoma duttale NAS, oltre a forme Luminali A e B presenta anche una quota di tumori sia triplo negativi che HER2 positivi.

In questo studio, che è su base di popolazione, è presente una quota di tumori codificati come carcinomi epiteliali: questa categoria raggruppa tumori che presentano profili molecolari diversi: analisi morfologiche più approfondite avrebbero potuto definire con maggior dettaglio l'istotipo di appartenenza.

Morfologie	Luminali A	Luminali B	HER2 positivi	Triplo negativi
Carcinoma Tubulare	98%	2%	0%	0%
Carcinoma Mucinoso	89%	8%	0%	3%
Carcinoma Lobulare	87%	10%	1%	2%
Carcinoma Misto Duttale e Lobulare	86%	12%	0%	2%
Carcinoma Papillare	80%	15%	0%	5%
Altre morfologie	71%	10%	1%	18%
Carcinoma Duttale	69%	17%	4%	10%
Carcinoma, NAS	57%	20%	4%	19%
Carcinoma Midollare	17%	6%	0%	78%
Paget	0%	40%	60%	0%

TABELLA 38. Espressione profili molecolari per morfologia. AIRTUM-SIAPEC. Tumore della mammella, anni 2010-2012

Infine i carcinomi midollari della nostra analisi sono per la maggior parte (78%) triplo negativi, anche questo dato concorda con quanto riportato in letteratura^{4,5}. Dai risultati è emerso che la casistica AIRTUM^{Figura 62} presentava valori di profili molecolari paragonabili a quelli di altri studi internazionali anch'essi condotti su base di popolazione⁶⁻¹¹ come mostrato dalla figura^{Figura 63} dove il profilo più rappresentato è costituito dai casi Luminali A in tutte le casistiche analizzate, mentre più variabile è la quota di casi che esprimono altri profili molecolari, in particolare Luminali B: da tenere in conto anche le realtà diverse di popolazione in cui sono stati condotti questi studi e le differenti percentuali di casi non tipizzabili, quota che comunque in studi di popolazione condotti con uso routinario dei referti anatomia patologica senza specifiche ricerche *ad hoc* diventa ineliminabile.

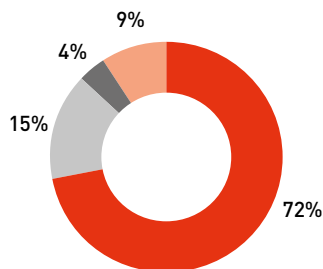
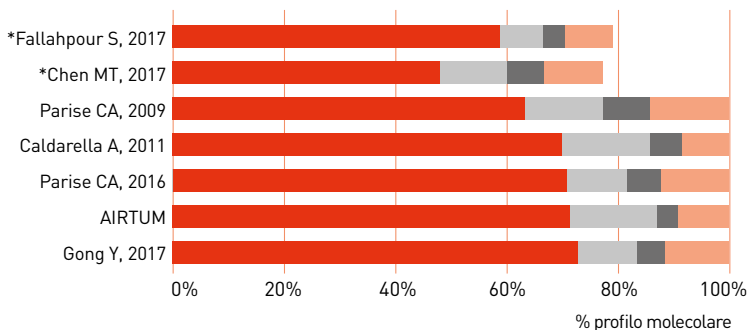


FIGURA 62. Percentuale di casi con espressione di profili molecolari differenti. AIRTUM-SIAPEC. Tumore della mammella, anni 2010-2012



■ Luminali A
■ Luminali B
■ HER2 positivo
■ Tripli negativi

FIGURA 63. Dati di letteratura a confronto. AIRTUM-SIAPEC. Tumore della mammella, anni 2010-2012

*studio Fallahpour e studio Chen: nell'analisi non è compresa la quota dei casi non tipizzati.

Metastasi

I registri di popolazione quando raccolgono le informazioni sui casi di tumore della loro casistica registrano anche lo stadio e se presenti metastasi la sede di insorgenza consultando il materiale clinico e patologico a disposizione.¹²

Per questo studio sono state richieste anche informazioni sul follow-up delle pazienti che oltre allo stato in vita comprendeva informazioni sulla comparsa di metastasi, la data di comparsa, e la sede coinvolta.

Per le donne con diagnosi di carcinoma della mammella la presenza di metastasi a distanza rappresenta un elemento prognostico estremamente sfavorevole. La presenza di metastasi è un evento poco comune al momento della diagnosi (<5% dei casi), al contrario circa il 20-30% delle pazienti è destinato a sviluppare metastasi nei 5 anni successivi alla diagnosi¹³. Così, la finalità del trattamento è palliativa con l'intento di prolungare la sopravvivenza e migliorare la qualità della vita.

Per la malattia operata senza evidenza di metastasi è bene sottolineare che il sottotipo molecolare rappresenta il fattore più importante nel definire la probabilità di ricaduta, il tempo alla ricaduta, e le opzioni di cura. Le relazioni tra i sottotipi molecolari e il pattern di metastasi a distanza è stato ampiamente studiato: le pazienti che esprimono recettori ormonali positivi metastatizzano con maggior frequenza allo scheletro, mentre quando non è presente espressione di HER2 e dei recettori ormonali (profili triplo negativi) è più frequente il coinvolgimento di organi viscerali.

Nella serie di pazienti studiata sono state analizzate le sedi di presenza alla diagnosi e di comparsa di metastasi in un intervallo di tempo entro due anni dalla diagnosi^{Figura 64} (4,6% delle pazienti) e oltre due anni^{Figura 65} (1,4% delle pazienti): la presenza di metastasi risulta così ben documentata alla diagnosi ma carente negli anni successivi, probabilmente da attribuire alla difficoltà a reperire informazione da parte dei registri.¹⁴

Per le metastasi che compaiono alla diagnosi e/o entro due anni, lo scheletro è la sede più comunemente coinvolta, come ampiamente riportato anche dalla letteratura¹³ e le pazienti che esprimono profilo con recettori ormonali positivi ed HER2 negativo sono quelle maggiormente rappresentate. È noto che le pazienti con metastasi ossee hanno la prognosi migliore, mentre le pazienti con metastasi cerebrali la peggiore, anche per le difficoltà che molti farmaci incontrano a superare la barriera ematoencefalica.

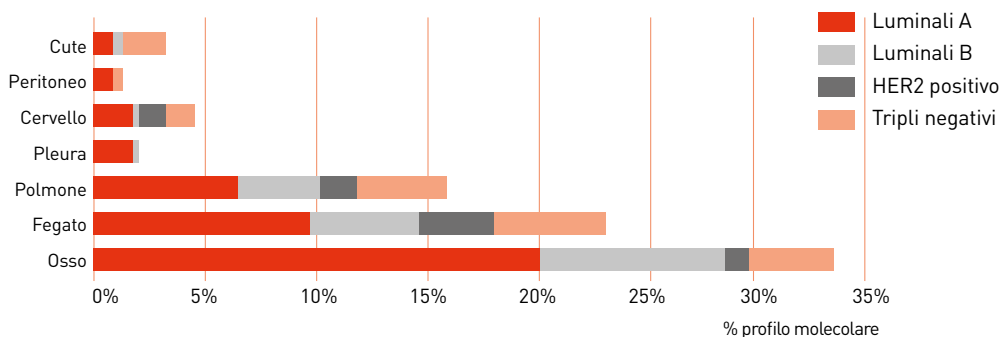


FIGURA 64. Sedi più frequenti di metastasi entro due 2 anni dalla diagnosi espresse secondo il profilo molecolare. AIRTUM-SIAPEC. Tumore della mammella, anni 2010-2012

A seguire compaiono le seguenti sedi: fegato, polmone, sistema nervoso centrale e cute. In particolare per quest'ultima sede metastatica sono le pazienti triplo negative a presentare la percentuale maggiore, insieme a sottotipi Luminali A (HER2 negativo) e, in proporzione minore, Luminali B. La forte associazione tra l'espressione dei recettori ormonali e la metastatizzazione alle ossa è nota già dagli anni '90, insieme alla potenziale affinità per il tessuto nervoso delle cellule tumorali positive per HER2 (HER2 positivi, ben rappresentati nella nostra casistica insieme a Luminali B HER2 positivi).¹⁵

Le metastasi epatiche sono più frequenti quando le pazienti esprimono HER2 (sia per profilo HER2 positivo che nelle varianti Luminali B HER2 positivo).

Altra sede frequente di metastasi è la cute: i registri che hanno indicato "cute" come sede di metastasi hanno distinto tra lesioni metastatiche vere e proprie e tumori diagnosticati in stadio IV con infiltrazione cutanea. Le pazienti che presentano metastasi alla diagnosi o nel breve periodo al polmone, sono portatrici di tumori Luminali A e triplo negativi, dove HER2 non è espresso.

Infine nella nostra analisi compaiono anche localizzazioni peritoneali, in pazienti con profili con HER2 negativo (profili Luminali A e Luminali B).

Sicuramente il profilo molecolare del tumore riveste un ruolo importante, in quanto ogni sottotipo può interagire in maniera diversa con i geni del tumore alla mammella che promuovono le metastasi organo-specifiche. Ne fanno parte geni che codificano per molecole pro-infiammatorie e per recettori per le chemochine (COX, CXCL12/CXCR4), per enzimi che modificano e degradano la matrice (MMP 1/2, LOX), per molecole coinvolte nell'adesione tra cellule e nella matrice extracellulare (VCAM-1, TNC, OPN), per fattori di trascrizione (ID-1, KLF-17), per proteine che agiscono nel signaling intracellulare (SRC, NF-kB) o che mediano la comunicazione intercellulare (JAGGED1, CTFG). Molti geni promuovono la disseminazione (ST6GALNAC5, AGPTL4), altri la colonizzazione (OPN, CXCR4) delle cellule tumorali. Questa lista è destinata ad aumentare, data la continua individuazione di nuovi geni.¹⁶

Focalizzando invece l'attenzione sulla metastasi che compaiono dopo due anni, anch'esse si contraddistinguono per alcune caratteristiche associate ai profili molecolari. Ad esempio è comune il coinvolgimento epatico nelle pazienti Luminali A e B; non sono registrate metastasi scheletriche nel gruppo HER2 positivi, che sono invece

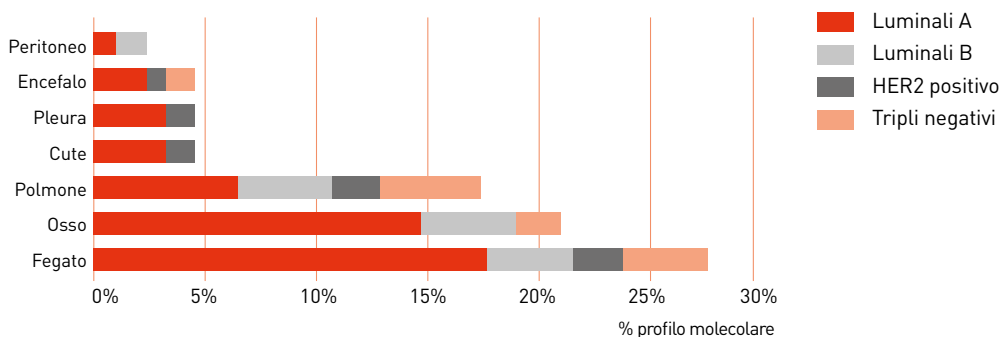


FIGURA 65. Sedi più frequenti di metastasi oltre due 2 anni dalla diagnosi espresse secondo il profilo molecolare. AIRTUM-SIAPEC. Tumore della mammella, anni 2010-2012

comuni per i profili Luminali B e triplo negativi. Una quota rilevante di pazienti con interessamento polmonare ha profilo triplo negativo, mentre le pazienti Luminali A sono percentualmente meno rappresentate rispetto a quelle presenti nei gruppi metastatici ad osso e polmone. Questo studio mette in evidenza il ruolo del profilo molecolare nelle pazienti con carcinoma mammario e la sede delle metastasi alla diagnosi e/o in un prosieguo di tempo: ciascun profilo molecolare possiede una specificità biologica propria ed esercita attività diverse nella promozione della metastatizzazione.

Da sottolineare infine che questa analisi è stata condotta utilizzando i dati e i referti di anatomia patologica routinariamente raccolti dagli operatori dei registri, dimostrando così la possibilità di condurre studi di tipizzazione molecolare senza dover affrontare gli sforzi e i costi degli studi ad alta risoluzione.

BIBLIOGRAFIA

1. WHO Classification of Tumours of the Breast, 4th Edition Edited by Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ 2012.
2. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Thorsen T, Quist H, Matese JC, Brown PO, Botstein D, Lønning PE, Børresen-Dale AL. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Sep 11;98(19):10869-74
3. De Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, Sotiriou C, Larsimont D, Piccart-Gebhart MJ, Paesmans M. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer*. 2007 May 21;96(10):1504-13
4. Dieci MV, Orviato E, Dominici M, Conte P, Guarneri V Rare breast cancer subtypes: histological, molecular, and clinical peculiarities. *Oncologist*. 2014 Aug;19(8):805-13. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0108. Epub 2014 Jun 26.
5. Vuong D, Simpson PT, Green B, Cummings MC, Lakhani SR. Molecular classification of breast cancer. *Virchows Arch*. 2014 Jul;465(1):1-14. doi: 10.1007/s00428-014-1593-7. Epub 2014 May 31.
6. Fallahpour S, Navaneelan T, De P, Borgo A. Breast cancer survival by molecular subtype: a population-based analysis of cancer registry data. *CMAJ Open*. 2017 Sep 25;5(3)
7. Chen MT, Sun HF, Zhao Y, Fu WY, Yang LP, Gao SP, Li LD, Jiang HL, Jin W. Comparison of patterns and prognosis among distant metastatic breast cancer patients by age groups: a SEER population-based analysis. *Sci Rep*. 2017 Aug 23;7(1):9254. doi: 10.1038/s41598-017-10166-8.
8. Parise CA, Bauer KR, Brown MM, Caggiano V. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999-2004 *Breast J*. 2009 Nov-Dec;15(6):593-602
9. Caldarella A, Crocetti E, Bianchi S, Vezzosi V, Urso C, Biancalani M, Zappa M. Female breast cancer status according to ER, PR and HER2 expression: a population based analysis. *Pathol Oncol Res*. 2011 Sep;17(3):753-8.
10. Parise C, Caggiano V. Breast Cancer Mortality among Asian-American Women in California: Variation according to Ethnicity and Tumor Subtype. *J Breast Cancer*. 2016 Jun;19(2):112-21. doi: 10.4048/jbc.2016.19.2.112. Epub 2016 Jun 24.
11. Gong Y, Liu YR, Ji P, Hu X, Shao ZM. Impact of molecular subtypes on metastatic breast cancer patients: a SEER population-based study. *Sci Rep*. 2017 Mar 27;7:45411.
12. Contiero P, Berrino F, Tagliabue G, Mastroianni A, Di Mauro MG, Fabiano S, Annulli M, Muti P Fasting blood glucose and long-term prognosis of non-metastatic breast cancer: a cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Apr;138(3):951-9
13. Wang H, Zhang C, Zhang J, Kong L, Zhu H The prognosis analysis of different metastasis pattern in patients with different breast cancer subtypes: a SEER based study. *Oncotarget*. 2017 Apr 18;8(16): 26368-26379. Doi: 10.18632/oncotarget. 14300
14. Minicozzi P, Innos K, Sánchez MJ, Trama A, Walsh PM, Marcos-Gragera R, Dimitrova N, Botta L, Visser O, Rossi S, Tavilla A, Sant M; EUROCARE-5 Working Group. Quality analysis of population-based information on cancer stage at diagnosis across Europe, with presentation of stage-specific cancer survival estimates: A EUROCARE-5 study. *Eur J Cancer*. 2017 Oct;84:335-353
15. Darlix A, Griguolo G, Thezenas S, Kantelhardt E, Thomsen C, Dieci MV, Miglietta F, Conte P, Braccini AL, Ferrero JM, Baillex C, Jacot W, Guarneri V. Hormone receptors status: a strong determinant of the kinetics of brain metastases occurrence compared with HER2 status in breast cancer. *J Neurooncol*. 2018 Jun;138(2):369-382
16. Li YM1, Pan Y, Wei Y, Cheng X, Zhou BP, Tan M, Zhou X, Xia W, Hortobagyi GN, Yu D. Upregulation of CXCR4 is essential for HER2-mediated tumor metastasis. *Cancer Cell*. 2004 Nov;6(5):459-69

9 Ambiente e tumori

Le cause ambientali dei tumori

Carlotta Sacerdote¹ e Fulvio Ricceri²

¹ Registro Tumori Infantili del Piemonte, SCDU Epidemiologia dei Tumori, AOU Città della Salute e della Scienza e Università di Torino e Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e La Prevenzione Oncologica in Piemonte [CPO]

² Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino

Fin dalla metà del 1800 si è osservato che il cancro è una malattia che tende ad aggregarsi nelle famiglie.¹ Da questa osservazione si è diffusa l'idea, che oggi sappiamo essere erronea, che le cause del cancro fossero da ricercare principalmente nella suscettibilità genetica, e questo approccio alla ricerca delle cause dei tumori ha caratterizzato anche i primi anni del nostro secolo.

La realtà è diversa. Alcune cause ambientali di tumori erano già state storicamente osservate. Ad esempio, alla fine del 1700 il medico britannico Percival Pott segnalò la relazione tra l'esposizione degli spazzacamini alla fuliggine e il carcinoma a cellule squamose dello scroto.² Nel 1950 l'epidemiologo inglese Richard Doll pubblicò il primo articolo sulla relazione fra il fumo di tabacco e il tumore al polmone.³ Nel 1981 Doll e Peto, in un famoso articolo in cui si calcolavano con approccio sistematico i rischi attribuibili di tumore per alcune esposizioni, certificarono in maniera chiara l'associazione del cancro con diversi fattori di rischio ambientali, fatto particolarmente rilevante in quanto tali fattori di rischio, al contrario di quelli genetici, sono potenzialmente modificabili.⁴

Per fattori di rischio ambientali si intendono tutte le potenziali cause non-genetiche di malattia, che per il cancro comprendono i fattori comportamentali, l'esposizione ad inquinanti e radiazioni, l'esposizione a cancerogeni professionali e gli agenti infettivi.

L'articolo di Doll e Peto, anche se discutibile per alcune scelte metodologiche, ha mostrato in maniera evidente l'importanza dei fattori ambientali nell'eziologia del cancro. Infatti ha stimato che il 75-80% dei tumori occorsi negli anni '70 negli USA erano potenzialmente evitabili, perché metà di essi erano attribuibili a 11 fattori di rischio modificabili (fumo di tabacco, alcol, dieta, additivi al cibo, abitudini sessuali

e riproduttive, professione, inquinamento, prodotti industriali, farmaci e procedure mediche, fattori geofisici e infezioni).

Per dimostrare il ruolo dell'ambiente nella eziologia dei tumori sono stati anche importanti gli studi epidemiologici sull'incidenza di tumori nelle popolazioni che migrano da paesi ad alta incidenza di alcuni tumori verso paesi a bassa incidenza, o viceversa. Un esempio è lo studio di incidenza di alcuni tumori tra i Giapponesi che vivevano in patria e quelli emigrati negli Stati Uniti nelle isole Hawaii⁵ nel quale sono stati esaminati i tassi standardizzati per alcune neoplasie con incidenze molto diverse nella popolazione giapponese rispetto a quella hawaiana. Il tasso di incidenza del carcinoma dello stomaco, che è storicamente molto elevato nella popolazione giapponese tendeva a dimezzarsi nella seconda generazione di giapponesi emigrati alle Hawaii. Nel contempo il cancro della mammella, meno frequente nelle donne giapponesi rispetto alle americane, raddoppiava nella seconda generazione di immigrate avvicinandosi alle percentuali delle donne americane.⁵

Gli studi sulle coorti di gemelli sono un altro importante strumento epidemiologico che permette di distinguere la componente di suscettibilità genetica da quella di esposizioni ambientali di una malattia. Uno studio su più di 200.000 gemelli inseriti in un registro scandinavo ha stimato che la componente ereditaria del cancro è pari al 33% (95%CI 30-37%), con un'enorme variabilità fra diversi tipi di cancro.⁶ Occorre però notare che questa stima deriva da un modello matematico e non necessariamente ha una interpretazione biologica diretta. Nello specifico una componente ereditaria alta non implica che non ci siano cause ambientali o che la causa necessaria sia genetica. Inoltre la stima della componente ereditaria non può essere interpretata come una frazione attribuibile di popolazione.

Sono infatti solo il 5-10% circa di tutti i soggetti affetti da tumori quelli che sono portatori dalla nascita di mutazioni genetiche germinali che aumentano il rischio di insorgenza di tumore rispetto alla popolazione generale e che possono essere trasmesse ai figli.⁷ Il numero di soggetti portatori di queste mutazioni è più numeroso in quanto non necessariamente si ammaleranno di tumore, anche se hanno un rischio maggiore che ciò avvenga. I tipi di tumore in cui il numero di pazienti portatori di una mutazione germinale è più elevato sono: mammella, ovaio, colon, melanoma cutaneo, stomaco, pancreas, prostata, tiroide e utero.⁸

Inoltre, una delle prove della limitata importanza in termini di numero di casi della componente genetica nello sviluppo del cancro nell'uomo, è che la maggior parte dei loci ereditati che sono stati identificati come associati a cancro negli studi genome-wide degli anni 2000 spiegano solo una piccolissima frazione nella variabilità dell'incidenza dei tumori.⁹

Il cancro come le altre malattie non-trasmissibili (NCD) è causato da fattori di rischio multipli, che in genere agiscono in maniera sinergica.¹⁰ A differenza della maggior parte delle malattie infettive, inoltre, il cancro generalmente non ha una causa necessaria. La causa del cancro è da considerare nell'insieme di fattori in cui nessuna è di per sé in grado da sola di causare la malattia. Oltre alle possibili cause ambientali, si è ipotizzato che diverse mutazioni ed epimutazioni (mutazioni epigenetiche) o "hallmarks of cancer" siano necessarie per completare la sequenza causale che porta dall'esposizione alla malattia, il cui numero di eventi è però sconosciuto.¹¹ Seguen-

do il classico modello di cancerogenesi proposto da Fear e Vogelstein per il tumore del colon, noto anche come “ipotesi a multi-hit”¹², possiamo ipotizzare un processo stocastico che porta all’espansione clonale di un tumore dovuto ad una sequenza di cambiamenti genetici ed epigenetici, sulla spinta di stimoli ambientali. Questo modello prevede quindi l’interazione fra una componente genetica, rappresentata da un polimorfismo genico o una mutazione, germinale o più probabilmente acquisita, e una componente ambientale.¹³ Quindi l’ambiente non solo potrebbe innescare il processo, ma continuamente ne influenzerebbe la possibile progressione tumorale.

Come precedentemente ricordato, il meccanismo d’azione dei cancerogeni sulla salute dell’uomo non coinvolge solo danni al DNA, che sono per loro natura irreversibili, ma anche spesso alterazioni epigenetiche. L’epigenetica raggruppa i meccanismi di regolazione dell’espressione genica, che non alterano la sequenza del DNA. Le alterazioni epigenetiche sono per loro natura modificabili, anche se possono essere ereditate dalla prole. Vi sono anche esempi di modificazioni epigenetiche che durano per decenni ma che comunque sono reversibili, come l’effetto del fumo di sigaretta sulla metilazione del gene AHRR di cui si vede un ritorno a percentuali di metilazione simili ai non fumatori solo dopo 35 anni dalla cessazione dell’abitudine al fumo.¹⁴

Mentre in Europa, così come nelle altre aree del mondo ad alto indice di sviluppo Umano (Human Development Index) vi è stato un progressivo aumento della speranza di vita alla nascita, dovuto principalmente al miglioramento delle condizioni di vita della popolazione e in particolare alla riduzione della mortalità per alcune cause¹⁵, si è assistito negli ultimi 100 anni ad una importante transizione epidemiologica. Tale transizione ha spostato il carico di malattia delle popolazioni interessate da un’elevata incidenza di malattie infettive e da carenze nutrizionali a quelle non-trasmissibili, e in particolare cancro, malattie cardiovascolari e diabete, che oggi in Europa sono responsabili di più dell’80% dei decessi.¹⁶ Anche la transizione epidemiologica è una prova indiretta dell’importanza dei fattori di rischio ambientali nella patogenesi del cancro. Infatti, mentre le abitudini di vita, l’inquinamento ambientale e la prevalenza di infezioni virali si sono modificati grandemente negli ultimi 100 anni, è molto improbabile che il genoma umano abbia potuto modificarsi così velocemente.

L’Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC), tramite il suo programma di monografie, effettua la valutazione del potere cancerogeno di particolari sostanze, composti, agenti fisici o ambientali, tecnologie e attività umane. La lista dei cancerogeni per l’uomo identificati dalla IARC nel gruppo 1 (cancerogeni certi per l’uomo) e gruppo 2A (cancerogeni probabili per l’uomo) è molto lunga. I cancerogeni identificati dalla IARC per cui l’esposizione è frequente nella popolazione Italiana ed è prevenibile, sono il fumo di sigaretta attivo e passivo, il consumo di carne rossa e carne processata, il consumo di alcol, le radiazioni solari, l’esposizione a radon, l’inquinamento dell’aria, le infezioni da *Helicobacter pylori*, Virus Epatite B e C, Herpes Virus 8, Papilloma virus. A questi si aggiungono le cause di cancro prevenibili elencate nel WHO Global Status Report in NCDs che sono tutte relative allo stile di vita e includono l’inattività fisica e l’eccesso di peso corporeo e il basso consumo di frutta e verdura, di fibre e di calcio con la dieta.^{17,18}

Oltre ai determinanti prossimali, ovvero quelli che hanno un’azione diretta sulla patogenesi del tumore, non bisogna dimenticare i determinanti distali, ovvero quelli

che sono considerati le “cause delle cause”. In particolare, è stato osservato che la posizione socioeconomica e il livello di deprivazione del quartiere di residenza possono influire sull’attitudine al fumo, sulle abitudini a bere alcolici, sulla sedentarietà e sulla scelta di un’alimentazione scorretta che a loro volta sono fattori di rischio noti per il cancro, probabilmente attraverso altre condizioni quali l’obesità e il sovrappeso, l’infiammazione e lo stress ossidativo che possono agire da mediatori biologici. La riduzione delle disuguaglianze sociali non è stata però presa in considerazione né nel Codice Europeo contro il cancro né nel programma dell’WHO 25x25 per la riduzione del 25% della mortalità per NCDs entro il 2025¹⁹, ma è stato dimostrato che una posizione socioeconomica svantaggiata aumenta di circa il 40% la mortalità per tumore rispetto alle posizioni più elevate.²⁰

Una modalità intuitiva di presentare i fattori di rischio prevenibili per una popolazione è quello di calcolare i rischi attribuibili come avevano fatto Doll e Peto nel 1981²¹. Sono state proposte stime successive a questa in diversi paesi. Il calcolo dei nuovi rischi in generale ha comportato una riduzione della stima dei rischi attribuibili all’alimentazione (nelle stime di Doll e Peto una proporzione del 35% di morti per cancro attribuibili è riferita alla dieta nel suo complesso), mentre sono stati stimati rischi attribuibili maggiori per le esposizioni professionali e i fattori virali. Inoltre fra i rischi attribuibili più importanti per cancro sono stati introdotti l’obesità e l’inattività fisica che non erano presenti nello studio originale di Doll e Peto.²¹ I rischi attribuibili sono diversi fra le popolazioni, in quanto variano in base alla prevalenza dei fattori di rischio considerati.

È stato stimato che in USA nel 2014 il 42% di tutti i tumori incidenti negli adulti sopra i 30 anni è attribuibile a sette fattori di rischio ambientali: il fumo di sigaretta attivo e passivo, l’eccesso di peso corporeo, il consumo di alcol, la dieta, le radiazioni ultraviolette e le infezioni virali. Fra questi fattori il fumo di sigaretta è quello con il maggior rischio attribuibile, seguito dall’eccesso di peso corporeo e dal consumo eccessivo di alcol. I rischi attribuibili di mortalità per cancro sono simili a quelli per l’incidenza.²²

Vi è una differenza di rischi attribuibili nei due generi. Infatti, la proporzione di casi di cancro attribuibili a fumo, carne rossa e carne lavorata, infezione HCV, radiazioni UV e infezione HIV è più elevata negli uomini rispetto alle donne rispecchiando una maggiore prevalenza di questi fattori di rischio nella popolazione maschile.²²

Recenti stime in Francia, UK e Germania mostrano che anche in Europa il 40% dei tumori può essere prevenuto perché attribuibile a fattori di rischio modificabili, la maggior parte dei quali relativi allo stile di vita.²³

Battisti et al nel 2017 hanno stimato i rischi attribuibili di morte per tumore per stile di vita (considerando solo fumo, alcol, eccesso ponderale, dieta e inattività fisica) specifici per la popolazione italiana, evidenziando un rischio attribuibile complessivo dal 37,9% al 43,8%, con una percentuale più alta negli uomini (46,7%) che nelle donne (26,8%).²⁴ In questo lavoro si è osservato che negli uomini ha un ruolo importante il fumo, mentre nelle donne assume maggiore rilevanza l’eccesso ponderale e l’inattività fisica (che sono dei fattori importanti nell’eziologia del carcinoma mammario in post-menopausa prima causa di morte per tumore nelle donne).

Gli studi che nel mondo calcolano i rischi attribuibili di popolazione per i tumori in genere, come quelli presentati nei paragrafi precedenti, considerano pochi fattori di rischio individuali (fumo, sovrappeso, dieta, inattività fisica). Un numero limitato di

studi considera invece le esposizioni all'ambiente circostante al netto dello stile di vita. È stato stimato recentemente da Prüss-Ustün e coll che il 16% delle morti per cancro (intervallo di confidenza al 95% (95%CI) 7-41%) è attribuibile ad esposizioni ambientali (escludendo lo stile di vita).²⁵ Anche i rischi attribuibili da infezioni virali spesso non sono inclusi nel computo dei rischi attribuibili, anche se è stato stimato che le cause infettive pesino per il 16% dell'incidenza di cancro globale ma con grandi differenze territoriali e sulla tipologia dei tumori interessati.²⁶

Come è ovvio, il cancro è un gruppo eterogeneo di malattie che per semplicità viene spesso considerato in un'unica trattazione. Nella disanima delle cause del cancro ad esempio i fattori di rischio ambientali descritti sono quelli che contribuiscono di più alla eziologia dei tumori a più alta frequenza nella popolazione (colon, mammella, polmone). Anche se per alcuni tumori importanti come numerosità (ad esempio per prostata, rene, tiroide, melanoma, linfomi) esistono pochi fattori di rischio noti.²⁷

Un'altra difficoltà nello studio dei fattori di rischio del cancro è che l'effetto di alcune esposizioni si manifesta dopo decenni dalla sua cessazione. Inoltre l'esposizione a cancerogeni ambientali in alcune finestre temporali della vita di particolare suscettibilità, quali la gravidanza o i primi mesi di vita, possono avere un effetto sulla salute dopo decenni dall'esposizione la cui entità è difficile da valutare.²⁸

In ogni caso le considerazioni che la componente genetica nell'eziologia dei tumori è spesso molto limitata, che le modificazioni epigenetiche sono reversibili, e che infine le esposizioni ambientali hanno un ruolo preponderante sia nell'induzione che nella progressione dei tumori, portano alla crescente evidenza del ruolo cruciale della prevenzione primaria nella lotta al cancro.

Anche se la combinazione di screening e miglioramento dei trattamenti ha ridotto drasticamente la mortalità per alcuni tipi di tumore, la prevenzione primaria, attuata attraverso interventi individuali e collettivi, offre la migliore opzione per ridurre l'incidenza e la mortalità per tumori nel mondo.²⁹ Per questo è importante incentrare la ricerca futura sull'identificazione di fattori di rischio prevenibili per tumori per cui c'è evidenza insufficiente sulla causalità nell'uomo²⁹, per i tumori più rari e per le esposizioni in fasce della vita in cui i soggetti possono essere più suscettibili, tenendo in considerazione che una caratteristica specifica del cancro che lo differenzia da altre patologie NCD è che almeno per gli agenti genotossici, non presenta un effetto soglia sotto il quale non vi è effetto.²⁸

BIBLIOGRAFIA

1. Broca P. *Traité de Tumeurs*, 1866.
2. Brown J.R. & Thornton J.L. Percivall Pott (1714-1788) and Chimney Sweepers' Cancer of the Scrotum *Br J Ind Med*. 1957 Jan; 14(1): 68-70.
3. Daff M.E., Doll R., Kennaway E.L. Cancer of the Lung in Relation to Tobacco. *Br J Cancer*. 1951 Mar; 5(1): 1-20.
4. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst*. 1981 Jun;66(6):1191-308.
5. Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 1968 Jan;40(1):43-68.
6. Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, Czene K, Havelick DJ, Scheike T, Graff RE, Holst K, Möller S, Unger RH, McIntosh C, Nuttall E, Brandt I, Penney KL, Hartman M, Kraft P, Parmigiani G, Christensen K, Koskenvuo M, Holm NV, Heikkilä K, Pukkala E, Skytthe A, Adami HO, Kaprio J; Nordic Twin Study of Cancer (NorTwinCan)

- Collaboration. Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. *JAMA*. 2016 Jan 5;315(1):68-76
7. Nagy R, Sweet K, Eng C. Highly penetrant hereditary cancer syndromes. *Oncogene*. 2004 Aug 23;23(38):6445-70.
 8. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol*. 2005 Jan 10;23(2):276-92.
 9. Ponder BA. Cancer genetics. *Nature*. 2001 May 17;411(6835):336-41.
 10. Murray CJ, Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S. Comparative quantification of health risks conceptual framework and methodological issues. *Popul Health Metr*. 2003 Apr 14;1(1):1.
 11. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646-74.
 12. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med*. 1988 Sep 1;319(9):525-32.
 13. Hunter DJ. Gene-environment interactions in human diseases. *NatRevGenet*. 2005;6:287-98.
 14. Guida F, Sandanger TM, Castagné R, Campanella G, Polidoro S, Palli D, Krogh V, Tumino R, Sacerdote C, Panico S, Severi G, Kyrtopoulos SA, Georgiadis P, Vermeulen RC, Lund E, Vineis P, Chadeau-Hyam M. Dynamics of smoking-induced genome-wide methylation changes with time since smoking cessation. *Hum Mol Genet*. 2015 Apr 15;24(8):2349-59.
 15. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M; Comparative Risk Assessment collaborating group (Cancers). Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioral and environmental risk factors. *Lancet*. 2005 Nov 19;366(9499):1784-93.
 16. Mackenbach JP. Convergence and divergence of life expectancy in Europe: a centennial view. *Eur J Epidemiol* 2013;28:229-40.
 17. https://www.who.int/chp/ncd_global_status_report/en/
 18. https://www.europeancancerleagues.org/wp-content/uploads/2018/01/ecac_IT.pdf
 19. https://www.who.int/nmh/global_monitoring_framework/en/
 20. Stringhini S, Carmeli C, Jokela M, Avendaño M, Muenig P, Guida F, Ricceri F, d'Errico A, Barros H, Bochud M, Chadeau-Hyam M, Clavel-Chapelon F, Costa G, Delpierre C, Fraga S, Goldberg M, Giles GG, Krogh V, Kelly-Irving M, Layte R, Lasserre AM, Marmot MG, Preisig M, Shipley MJ, Vollenweider P, Zins M, Kawachi I, Steptoe A, Mackenbach JP, Vineis P, Kivimäki M; LIFEPAH consortium. Socioeconomic status and the 25 × 25 risk factors as determinants of premature mortality: a multicohort study and meta-analysis of 1.7 million men and women. *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1229-1237.
 21. Schottenfeld D. Estimating attributable fractions: principles and applications. *Ann Epidemiol*. 2015 Mar;25(3):145-6.
 22. Islami F, Goding Sauer A, Miller KD, Siegel RL, Fedewa SA, Jacobs EJ, McCullough ML, Patel AV, Ma J, Soerjomataram I, Flanders WD, Brawley OW, Gapstur SM, Jemal A. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA Cancer J Clin*. 2018 Jan;68(1):31-54.
 23. Wild CP, Espina C, Bauld L, Bonanni B, Brenner H, Brown K, Dillner J, Forman D, Kampman E, Nilbert M, Steindorf K, Storm H, Vineis P, Baumann M, Schüz J. Cancer Prevention Europe. *Mol Oncol*. 2019 Mar;13(3):528-534.
 24. Battisti F, Carreras G, Grassi T, Chellini E, Gorini G. Estimates of cancer deaths attributable to behavioural risk factors in Italy, 2013. *Epidemiol Prev*. 2017 Jan-Feb;41(1):61-67.
 25. Prüss-Ustün A, Wolf J, Corvalán C, Neville T, Bos R, Neira M. Diseases due to unhealthy environments: an updated estimate of the global burden of disease attributable to environmental determinants of health. *J Public Health (Oxf)*. 2017 Sep 1;39(3):464-475.
 26. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health*. 2016 Sep;4(9):e609-16.
 27. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M; Comparative Risk Assessment collaborating group (Cancers). Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet*. 2005 Nov 19;366(9499):1784-93.
 28. Vineis P, Fecht D. Environment, cancer and inequalities-The urgent need for prevention. *Eur J Cancer*. 2018 Nov; 103:317-326.
 29. Vineis P, Wild CP. Global cancer patterns: causes and prevention. *Lancet*. 2014 Feb 8;383(9916):549-57.

L'incidenza neoplastica nei siti contaminati, contributo dello studio SENTIERI

Ivano Iavarone, Pietro Comba, Amerigo Zona

Dipartimento Ambiente e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione

Lo studio SENTIERI (Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli Inse-diamenti Esposti a Rischio da Inquinamento) è un programma di sorveglianza epidemiologica del profilo di salute delle popolazioni residenti nei siti contaminati di interesse per le bonifiche (SIN) in corso da circa 10 anni¹⁻⁷.

La peculiarità del programma consiste nel selezionare a priori le patologie da sottoporre a sorveglianza grazie alla valutazione delle evidenze scientifiche disponibili sulla loro relazione con l'esposizione residenziale associata alle sorgenti di contaminazione che caratterizzano ciascun sito.

SENTIERI, osservando nel tempo l'evoluzione del profilo di salute delle popolazioni, permette una valutazione dell'implementazione di azioni preventive di risanamento ambientale, ed è in grado di offrire indicazioni di sanità pubblica e approfondimento scientifico in situazioni specifiche.

Lo studio SENTIERI, nel suo Quinto Rapporto⁶ descrive i risultati dell'analisi della mortalità, dell'ospedalizzazione e dell'incidenza oncologica della popolazione residente nei SIN, includendo, per la prima volta, la prevalenza delle malformazioni congenite e un focus sui soggetti in età pediatrica, adolescenziale e giovani adulti. Sono stati studiati 45 siti (38 di interesse nazionale, 7 di interesse regionale), che includono 319 comuni e una popolazione complessiva di 5.900.000 abitanti (dati Censimento 2011).

Un'analisi dell'incidenza neoplastica nel complesso di 23 SIN riferita al periodo 1996-2005 aveva evidenziato in entrambi i generi un eccesso di tutti i tumori maligni del 9% tra gli uomini e 7% nelle donne³.

Il presente contributo ha l'obiettivo di fornire un quadro di sintesi dell'ultimo aggiornamento dello Studio SENTIERI^{6,7} sul rischio di tumori nel complesso dei SIN (2006.2013), sia per tutte le età (22 SIN) che nelle classi pediatrica, adolescenziale e giovanile (28 SIN), considerando a titolo di esempio anche i risultati relativi ad alcuni SIN.

Metodi

La finestra temporale di osservazione va dal 2006 al 2013, con contributi differenziali nei diversi SIN a causa delle diversità nel periodo di attività dei registri partecipanti. Per la stima del rischio di incidenza in ogni SIN sono stati calcolati i Rapporti standardizzati di incidenza (SIR), corredati da intervalli di confidenza al 90%, utilizzando, per tutte le età, i tassi di riferimento specifici per macro-area geografica (Nord-Est, Nord-Ovest, Centro e Sud) in cui ogni sito è compreso, sede tumorale, genere e fascia di età quinquennale; per le classi di età pediatrico-adolescenziale e giovanile sono stati utilizzati i tassi di riferimento del pool nazionale dei registri tumori AIRTUM. La

popolazione residente e i casi dei comuni dove è presente un sito sono stati esclusi dal calcolo dei tassi di riferimento.

L'analisi dell'incidenza su tutte le età ha riguardato 36 sedi tumorali e aggregazioni di sedi (classificazione ICD-10) in 22 SIN serviti dai Registri Tumori appartenenti all'AIRTUM (a ottobre 2016) che hanno aderito allo studio: Bolzano, Trento Nord, Sassuolo-Scandiano, Fidenza, Casale Monferrato, Venezia (Porto Marghera), Brescia-Caffaro, Broni, Laghi di Mantova e polo chimico, Cerro al Lambro, Pioltello Rodano, Cogoleto-Stoppani, Terni Papigno, Brindisi, Taranto, Tito, Area industriale Val Basento, Biancavilla, Milazzo, Gela, Priolo, Aree industriali di Porto Torres).

I tumori pediatrici e adolescenziali sono stati classificati sulla base della classificazione della terza edizione della ICCC, mentre i tumori giovanili (20-29 anni) in base alla conversione da ICDO a ICC3. Sono stati studiati 28 SIN tra cui i 22 SIN indagati per tutte le età, più i 2 SIN di Bacino del fiume Chienti e Falconara serviti dal Registro tumori infantili delle Marche, e i 4 SIN di Balangero, Cengio e Saliceto, Pieve Vergonte, Serravalle Scrivia, serviti dal registro tumori infantili del Piemonte.

Risultati

Risultati per il totale dei SIN - Tutte le età

Come indicato in precedenza, i Registri che hanno aderito allo studio non hanno una copertura temporale uniforme, disponendo di dati che vanno da un minimo di tre ad un massimo di otto anni. Sommando le medie annuali delle differenze tra osservati e attesi per ogni registro, si è stimato per cinque anni un eccesso di incidenza oncologica su tutte le età per tutti i tumori maligni (cute esclusa) pari a 1.220 casi negli uomini, 1.425 nelle donne.

Facendo riferimento alle patologie di interesse eziologico a priori, gli eccessi di incidenza più evidenti risultano essere relativi al mesotelioma maligno, ai tumori maligni del polmone, del colon, e dello stomaco. Le patologie citate si osservano prevalentemente nei siti con presenza di impianti chimici, petrolchimici e raffinerie, e nelle aree nelle quali vengono abbandonati rifiuti pericolosi.

Il mesotelioma maligno mostra eccessi nei siti caratterizzati dalla presenza di amianto e di fluoro-edenite, come atteso, ma anche laddove l'amianto non è esplicitamente citato dai Decreti di perimetrazione dei siti. Tutti gli impianti petrolchimici e siderurgici, per esempio, sono caratterizzati dalla presenza di notevoli quantità di queste fibre, ampiamente utilizzate nel passato come agente isolante.

È utile ricordare che la maggior parte delle patologie indagate dallo studio SENTIERI riconosce fattori di rischio e fattori eziologici molteplici, in alcuni casi sconosciuti. In diverse patologie hanno un ruolo importante sia gli stili di vita (ad esempio, l'abitudine al fumo e al consumo di alcol, la dieta, la sedentarietà), sia la familiarità, sia le esposizioni professionali e ambientali. Per alcune neoplasie (tumore della cervice uterina, tumore maligno della mammella, cancro del colon-retto) sono disponibili screening a livello nazionale, per i quali è noto che non si osserva un'adesione omogenea su tutto il territorio nazionale. In alcuni Siti sono state documentate aree di deprivazione socio-economica, che possono avere effetti indiretti su accesso alle cure, adesioni a programmi sanitari di prevenzione, adozioni di stili di vita insalubri.

Quindi non tutti gli eccessi sono attribuibili all'esposizione ad una o più fonti di inquinamento tuttora presenti, o che sono state presenti nei Siti. I dati segnalano un eccesso di incidenza dei tumori nell'insieme della popolazione residente nelle aree in cui sono presenti siti di interesse nazionale, e le nostre attuali conoscenze sul profilo tossicologico dei contaminanti presenti nell'aria, nei suoli, nell'acqua di falda e nella catena alimentare sono in grado di spiegare una parte di questi eccessi.

Risultati per il totale dei SIN - Età pediatrica, adolescenziale e giovanile

Per quanto riguarda l'incidenza delle neoplasie in età pediatrica, adolescenziale e giovanile (0-29 anni), nell'insieme dei 28 Siti studiati, lo studio ha rilevato 1050 nuovi casi di tumori maligni (SIR: 1.03; IC90% 0.98-1.09) nella finestra 2006-20013 (variabile a seconda del periodo di attività dei singoli registri nei SIN).

Le analisi effettuate mostrano 666 nuovi casi di tumore maligno tra i bambini e i giovani (0-24 anni) nei 28 Siti, il 9% in più rispetto ai coetanei che vivono in altre aree italiane che non includono siti contaminati di interesse nazionale (SIR = 1.09; IC90% 1.02-1.16).

Per quanto concerne specifici tipi di neoplasia, gli eccessi evidenziati riguardano i sarcomi dei tessuti molli in età pediatrica (21 casi, SIR: 1.62; IC90% 1.29-2.33), le leucemie mieloidi acute sia complessivamente (0-29 anni, 42 casi, SIR: 1.50; IC90% 1.14-1.93) che in particolare tra i bambini (0-14 anni, 22 casi, SIR: 1.66; IC90% 1.12-2.37), e i tumori del testicolo tra i giovani (119 casi, SIR: 1.36; IC90% 1.16-1.58).

Nonostante l'accertata maggiore vulnerabilità dei bambini agli inquinanti ambientali e l'aumento dell'incidenza dei tumori pediatrici globalmente e nei paesi industrializzati, l'eziologia della maggior parte delle neoplasie nei bambini è per lo più ancora sconosciuta. I risultati dello studio SENTIERI indicano un potenziale impatto di fonti d'inquinamento presenti nei Siti sullo stato di salute dei bambini e dei giovani residenti e devono essere utilizzati per favorire ed indirizzare gli opportuni approfondimenti.

È necessario proseguire la sorveglianza epidemiologica sui bambini e giovani che vivono nelle aree contaminate, basata su metodi e fonti informative accreditati, per monitorare cambiamenti nel profilo sanitario nei bambini e nei giovani che possa essere associato a cambiamenti nei profili di contaminazione ed esposizione nei Siti. Occorre altresì identificare, sulla base degli elementi di criticità emersi, gli appropriati disegni di indagine che consentano di valutare il ruolo di specifiche esposizioni ambientali nell'eziologia delle patologie infantili nelle aree contaminate.

Risultati in alcuni SIN paradigmatici

Rinviamo alla lettura del Quinto Rapporto per un esame sistematico dei risultati del Progetto SENTIERI, si ritiene utile, in questo contesto, considerare a titolo di esempio i dati relativi all'incidenza dei tumori in alcuni SIN.

Il Sito di Taranto, costituito dai comuni di Taranto e Statte, si caratterizza per la presenza di un impianto siderurgico, una raffineria, un'area portuale e una serie di discariche con presenza di rifiuti industriali.

Fra le patologie per le quali vi è un'evidenza sufficiente o limitata di associazione con le fonti di esposizione ambientali presenti nel Sito, l'incidenza oncologica mostra eccessi di tumore polmonare nelle donne e mesotelioma pleurico in entrambi i generi.

Eccessi di incidenza si osservano inoltre nella popolazione maschile per i tumori di fegato, pancreas, melanomi e altri tumori maligni della cute, mammella, vescica e tiroide. Fra le donne si osservano eccessi di tumore di stomaco, fegato, melanoma e altri tumori maligni della cute, mammella, utero, tiroide e leucemie.

Nella popolazione di età pediatrico-adolescenziale e giovanile si sono verificati nel complesso 173 casi di tumori maligni. Si rilevano eccessi di tumori del sistema linfomopoiетico, in particolare dei linfomi non-Hodgkin, in età pediatrica e di sarcomi (nel genere maschile) in età pediatrica, e in età giovanile si osservano eccessi di tumore della tiroide nella popolazione femminile e di tumori delle cellule germinali in entrambi i generi.

Una serie di criticità del profilo di salute della popolazione residente a Taranto erano già emerse nei precedenti Rapporti del Progetto SENTIERI^{2,4}, ma certamente l'insieme dei risultati qui presentati corrobora ulteriormente la necessità di un approfondito intervento di risanamento ambientale, al quale deve essere associata una accurata sorveglianza epidemiologica.

Il Sito di Terni, analogamente a quello di Taranto, si caratterizza per la presenza di un polo siderurgico e per la presenza di discariche di rifiuti industriali.

L'incidenza oncologica mostra eccessi per tutti i tumori e per i tumori emolinfopoiетici in entrambi i generi. Nella popolazione maschile si osservano eccessi di mesoteliomi, tumori del colon, della prostata, del sistema nervoso centrale e della tiroide, nella popolazione femminile eccessi di tumori del polmone, della mammella e della cervice uterina.

Nella popolazione di età pediatrico-adolescenziale e giovanile si sono verificati nel complesso 94 casi di tumori maligni. Eccessi si rilevano per i tumori del sistema nervoso centrale ed i tumori embrionali, ed in età giovanile per tutti i tumori, in particolare per le neoplasie del sistema emolinfopoiетico e delle cellule germinali e trofoblastiche e gonadiche.

L'insieme dei segnali emersi dall'analisi dell'incidenza oncologica rende cogente l'istanza di accelerare gli interventi di risanamento ambientale, e al contempo approfondire con opportune ricerche le conoscenze disponibili al fine di meglio mirare gli indifferibili interventi preventivi.

Il Sito di Gela è caratterizzato dalla presenza di una raffineria e di impianti chimici e petrolchimici. L'incidenza dei tumori è in eccesso in entrambi i generi (negli uomini, con stima incerta). Fra le patologie per le quali vi è un'evidenza sufficiente o limitata di associazione con le fonti di esposizione presenti, si segnalano eccessi di incidenza del tumore polmonare e gastrico negli uomini e del tumore del colon-retto nelle donne.

Nella popolazione pediatrico-adolescenziale e giovanile, si sono osservati 51 casi di tumori maligni. Eccessi di incidenza sono stati rilevati per i tumori embrionali nei bambini e, fra i giovani adulti, per i tumori del sistema nervoso centrale, delle cellule germinali, trofoblastici e gonadici, e dei tumori embrionali.

Per una discussione dettagliata della grave compromissione ambientale del Sito di Gela, si rinvia alle pagine 180-188 del Quinto Rapporto SENTIERI, nonché a un precedente Rapporto ISTISAN.⁸ Gli inquinanti principali comprendono arsenico, cadmio, cobalto, cromo esavalente, mercurio e composti, nichel, piombo e piombo-alchili, va-

nadio, rame e numerosi inquinanti organici fra i quali benzene, toluene, etilbenzene, xileni, cloruro di vinile, esaclorobenzene, tetracloroetilene, diclorometano, idrocarburi policiclici aromatici, diossine e furani. Complesse miscele di questi agenti contaminano il suolo, le acque superficiali e di falda, il mare e conseguentemente la catena alimentare.

A fronte di questo quadro di conoscenze, ancorché frammentario, incompleto e non adeguatamente aggiornato, ma sicuramente indicativo di un diffuso rischio ambientale, si impone uno sforzo coordinato delle istituzioni pubbliche, centrali, regionali e locali per perseguire con efficacia il risanamento ambientale, utilizzando i dati forniti dalla sorveglianza epidemiologica anche al fine di individuare le priorità degli interventi preventivi.

Un atteggiamento proattivo delle autorità di sanità pubblica deve ispirare comportamenti commisurati all'entità dei rischi in esame, e alle evidenze (di diverso grado di persuasività scientifica) indicative di impatti sulla salute certi o sospetti.

Nel **Sito di Brescia**, ad esempio, caratterizzato da una contaminazione da policlorobifenili che ha interessato le acque usate per l'irrigazione, e di conseguenza le aree agricole e la catena alimentare, l'interruzione del consumo di alimenti contaminati è ritenuta la causa principale della generale riduzione dei livelli ematici di PCB verificatasi nel periodo 2003-2013 nella popolazione bresciana.^{9,10} In questo sito gli eccessi di melanomi e linfomi non Hodgkin registrati in passato appaiono ora attenuati.

Elementi di riflessione prospettive

Dalla lettura sistematica del Quinto Rapporto emergono numerosi elementi a supporto dell'utilità di un sistema permanente di sorveglianza epidemiologica nei Siti di Interesse Nazionale per le bonifiche.

Innanzitutto i risultati dell'ultimo aggiornamento sembrano confermare che l'incidenza neoplastica nei SIN Italiani presenta delle importanti criticità, in continuità a quanto segnalato nella precedente analisi di SENTIERI (1995-2006), dove su un periodo di 10 anni erano stati osservati circa 5.200 casi in eccesso di tumori maligni tra gli uomini e 3.400 nelle donne in 23 SIN.⁴

Certamente l'apporto dei Registri Tumori qualifica il Progetto SENTIERI consentendogli di stimare l'incidenza oncologica in questi territori. La convergenza tra il dato di incidenza di tumori in specifiche sedi, trasversalmente in uomini e donne e nelle classi di età pediatrico-adolescenziali e giovanili, osservato in diversi SIN, depone a favore di un ruolo rilevabile delle esposizioni ambientali, permettendo di non confinare la causa degli eccessi osservati ad esposizioni occupazionali e/o legate agli stili di vita.

L'esame integrato dell'incidenza dei tumori (disponibile nel Quinto Rapporto nella metà dei Siti in studio) con i dati di mortalità e ospedalizzazione, può contribuire inoltre all'interpretazione di questi due flussi informativi nelle aree in cui i dati di incidenza non sono ancora disponibili.

L'effettuazione di studi multicentrici, ovvero di analisi pooled in aree caratterizzate dalle medesime tipologie di esposizione, può migliorare la potenza statistica consentendo di cogliere segnali anche relativamente deboli, ma di possibile interesse per la sanità pubblica. Questa ultima riflessione riguarda in particolare i tumori pediatrici

che sono oggetto di una recente proposta di sorveglianza epidemiologica estesa ai siti contaminati industriali in Europa.² I tumori maligni nell'infanzia infatti, pur rappresentando eventi sanitari rari, sono di indiscussa rilevanza da un punto di vista di sanità pubblica. Per tale motivo, anche un numero relativamente basso di casi in eccesso per queste patologie costituisce un evento sentinella e quindi elemento di attenzione soprattutto in aree contaminate da inquinanti cancerogeni, quali quelli tipicamente riscontrati nei Siti indagati.

Alcuni risultati suggeriscono l'importanza di concentrare approfondimenti di ricerca in specifiche direzioni. Un esempio, come già precedentemente segnalato^{11,12}, è rappresentato dalla possibilità di studiare l'incidenza di tumori di origine endocrina (testicolo, ovaio, mammella, tiroide, prostata) in Siti nei quali è accertata la contaminazione ambientale da sostanze con attività di interferenza endocrina. Questo approfondimento si rende necessario anche in riferimento alla necessità di considerare specifiche classi di età, ove un aumento di neoplasie delle linee germinali potrebbe essere associato alla perturbazione del sistema endocrino da parte di fattori ambientali in apparati in via di sviluppo/maturazione. A tal riguardo l'opportunità di proseguire questo filone di indagine è avvalorato dalla segnalazione di eccessi significativi di tumori delle cellule trofoblastiche, germinali e gonadiche in età giovanile (20-29 anni) ed in particolare riferito al tumore del testicolo tra i giovani adulti⁷ nel complesso dei SIN studiati.

Le stesse considerazioni valgono per approfondimenti di sedi tumorali specifiche quali i sarcomi dei tessuti molli in relazione all'esposizione a diossine, o alle neoplasie emolinfopoietiche rispetto a cancerogeni ambientali quali gli idrocarburi aromatici.

I principali punti di debolezza dello studio di incidenza riguardano infatti la scarsità di informazioni riguardanti la caratterizzazione ambientale e, di conseguenza, la stima dell'esposizione per inquinanti cancerogeni prioritari nei siti considerati. Altri elementi di debolezza sono costituiti dall'incertezza delle stime derivanti da problemi di potenza statistica (esiguità numerica delle popolazioni in studio e rarità di diverse neoplasie, soprattutto nella classe di età pediatrica) e dall'eterogeneità dei territori indagati, dove in molti casi l'area interessata dalle sorgenti di contaminazione occupa solo una parte, anche modesta, dei siti, che può comportare una "diluizione" del rischio e quindi una sottostima dell'effetto, peraltro difficilmente quantificabile. Altri limiti dello studio concernono problemi comuni all'epidemiologia geografica: la mobilità e la nazionalità delle popolazioni studiate, i diversi tempi di latenza delle neoplasie indagate che possono rendere difficile la lettura dei dati.

Per le ragioni sopra esposte è sicuramente da perseguire un progressivo affinamento metodologico del Progetto SENTIERI che porti alla mitigazione dei limiti metodologici relativamente allo studio dell'incidenza tumorale, e in particolare allo sviluppo di ipotesi eziologiche da verificare con i membri del Gruppo di Lavoro AIRTUM-SENTIERI, attraverso la lettura dei dati di incidenza in relazione ai dati ambientali e, laddove disponibili, di esposizione.

BIBLIOGRAFIA

1. Pirastu R, Ancona C, Iavarone I, Mitis F, Zona A, Comba P; SENTIERI Working Group. SENTIERI Project. Mortality study of residents in Italian polluted sites: evaluation of the epidemiological evidence. *Epidemiol Prev.* 2010 Sep-Dec;34(5-6 Suppl 3):1-2.
2. Pirastu R, Iavarone I, Pasetto R, Zona A, Comba P (a cura di). SENTIERI- Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli Insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento: Risultati. *Epidemiol Prev.* 2011;35(5-6) Suppl.4:1-204. http://www.epiprev.it/materiali/2011/SENTIERI/EP2011Sentieri2_lr_full.pdf
3. Comba P, Ricci P, Iavarone I, Pirastu R, Buzzoni C, Fusco M, Ferretti S, Fazzo L, Pasetto R, Zona A, Crocetti E; ISS-AIRTUM Working Group for the study of cancer incidence in contaminated sites. Cancer incidence in Italian contaminated sites. *Ann Ist Super Sanita.* 2014;50(2):186-91. doi: 10.4415/ANN_14_02_13.
4. Pirastu R, Comba P, Conti S, Iavarone I, Fazzo L, Pasetto R, Zona A, Crocetti, Ricci P (a cura di). SENTIERI- Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli Insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento: Mortalità, incidenza oncologica e ricoveri ospedalieri. *Epidemiol Prev.* 2014;38(2)Suppl. 1:1-170. http://www.epiprev.it/materiali/2014/EP2/S1/EPv38i2S1_SENTIERIind.pdf
5. GdL SENTIERI-ReNaM. [SENTIERI - Epidemiological study of residents in national priority contaminated sites: incidence of mesothelioma]. *Epidemiol Prev.* 2016 Sep-Oct;40(5Suppl1):1-116.
6. Zona A, Iavarone I, Buzzoni C, Conti S, Santoro M, Fazzo L, Pasetto R, Pirastu R, Bruno C, Ancona C, Bianchi F, Forastiere F, Manno V, Minelli G, Minerba A, Minichilli F, Stoppa G, Pierini A, Ricci P, Scondotto S, Bisceglia L, Cernigliaro A, Ranzì A, Comba P; Gruppo di lavoro SENTIERI; Gruppo di lavoro AIRTUM-SENTIERI; Gruppo di lavoro Malformazioni congenite-SENTIERI. [SENTIERI: Epidemiological Study of Residents in National Priority Contaminated Sites. Fifth Report]. *Epidemiol Prev.* 2019 Mar-Jun;43(2-3 Suppl 1):1-208. doi: 10.19191/EP19.2-3.S1.032 http://www.epiprev.it/pubblicazione/epidemiol-prev-2019-43-2_3_Suppl1
7. Iavarone I, Buzzoni C, Stoppa G, Steliarova-Foucher E; SENTIERI-AIRTUM Working Group. Cancer incidence in children and young adults living in industrially contaminated sites: from the Italian experience to the development of an international surveillance system. *Epidemiol Prev.* 2018 Sep-Dec;42(5-6S1):76-85. doi: 10.19191/EP18.5-6.S1.P076.090. http://www.epiprev.it/materiali/suppl/2018/COST/76_COST_Art7.pdf
8. arere M, Musmeci L, Bianchi F, Comba P, Lepore V, Pilozzi A. Studio per la caratterizzazione su ambiente e salute nei siti contaminati di Gela e Priolo. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. [Rapporti ISTISAN 16/35].
9. Magoni M, Donato F, Speziani F et al. Substantial decline of polychlorinated biphenyls serum levels 10 years after public health interventions in a population living near a contaminated site in Northern Italy. *Environ Int.* 2016;95:69-78. doi:10.1016/j.envint.2016.07.021.
10. Raffetti E, Speziani F, Donato F et al. Temporal trends of polychlorinated biphenyls serum levels in subjects living in a highly polluted area from 2003 to 2015: a follow-up study. *Int J Hyg Environ Health.* 2017;220(2),Part B:461-67. (<https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.01.002>)Magoni et al., 2016.
11. Benedetti M, Zona A, Beccaloni E, Carere M, Comba P. Incidence of Breast, Prostate, Testicular, and Thyroid Cancer in Italian Contaminated Sites with Presence of Substances with Endocrine Disrupting Properties. *Int J Environ Res Public Health.* 2017 Mar 29;14(4). pii: E355. doi: 10.3390/ijerph14040355.
12. Benedetti M. Zona A. e Comba P. Interferenti endocrini e tumori maligni endocrino-correlati. In Zona A, Iavarone I, Buzzoni C, et al. [SENTIERI: Epidemiological Study of Residents in National Priority Contaminated Sites. Fifth Report]. *Epidemiol Prev.* 2019 Mar-Jun;43(2-3 Suppl 1): 176-179. http://www.epiprev.it/materiali/2019/EP2-3_Suppl1/176_SENTIERI_InterferentiEndocrini.pdf

Gli ultra65enni in Italia con diagnosi di tumore: i dati della Sorveglianza PASSI d'Argento 2016-2017

Maria Masocco¹, Benedetta Contoli², Valentina Minardi³, Giuliano Carrozzi⁴,
Angelo D'Argenzio⁵

¹ Centro Nazionale per la Prevenzione delle malattie e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità
maria.masocco@iss.it

² Centro Nazionale per la Prevenzione delle malattie e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità
benedetta.contoli@iss.it

³ Centro Nazionale per la Prevenzione delle malattie e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità
valentina.minardi@iss.it

⁴ Servizio Epidemiologia e Comunicazione del rischio, AUSL Modena - g.carrozzi@ausl.mo.it

⁵ Dipartimento di Prevenzione, ASL Caserta; Direttore Unità Operativa Complessa "Monitoraggio Rischio Ambientale e Registro Tumori" - angelo.dargenzio@aslcaserta1.it

Questo capitolo riporta i risultati della Sorveglianza PASSI d'Argento 2016-2017 e descrive il profilo delle persone ultra65enni con diagnosi di tumore in un confronto con persone affette da altre patologie croniche fra quelle indagate in PASSI d'Argento e con le persone libere da cronicità. Per questi tre gruppi di popolazione verranno descritte alcune dimensioni della salute fisica e psicologica, ma anche alcuni importanti aspetti legati al benessere della persona ultra65enne che concorrono a definirne la qualità di vita, come i problemi sensoriali di vista, udito o masticazione, l'autonomia nello svolgimento delle attività quotidiane, l'accesso ai servizi sociosanitari o di prima necessità e i diversi aspetti della partecipazione alla vita sociale.

Caratteristiche socio-economiche

Tra le informazioni inerenti la salute della popolazione, PASSI d'Argento rileva la quota di persone che riferisce di aver ricevuto una diagnosi di malattia cronica, per le quali sono possibili o raccomandate misure individuali o collettive utili ad una riduzione del danno o al contenimento dei sintomi (come ad es. la vaccinazione anti-influenzale raccomandata a tutte le persone già sotto i 65 anni di età se affette da alcune specifiche patologie croniche). Tra le malattie croniche indagate è stata prevista la diagnosi di tumore (seppur senza specifica della sede tumorale o del tempo intercorso dalla diagnosi, o età alla diagnosi).

Questo dato rappresenta solo un proxy della stima di casi prevalenti di tumore fra i residenti in Italia ultra65enni, perché la diagnosi di tumore viene riferita dall'intervistato (che risponde alla domanda "Un medico le ha mai diagnosticato o confermato

	Prevalenze grezze			Rapporti di prevalenza standardizzati Apr*				n. osservati
	%	IC95%		Apr	IC95%		sign	
Totale	12,76	12,11	13,45	-	-	-		
Genere								
Uomini	12,98	12,00	14,02	1,00	-	-		1360
Donne	12,60	11,74	13,52	0,96	0,86	1,07		1659
Età								
65-74 anni	11,29	10,49	12,14	1,00	-	-		1343
75-84 anni	14,63	13,39	15,97	1,28	1,14	1,44	p<0.01	1183
≥ 85 anni	13,18	11,52	15,03	1,19	1,01	1,40	p<0.05	493
Residenza								
Nord	15,48	14,26	16,78	1,81	1,59	2,06	p<0.01	1462
Centro	14,87	13,35	16,53	1,68	1,45	1,93	p<0.01	683
Sud-Isole	9,03	8,30	9,83	1,00	-	-		874
Difficoltà economiche**								
Molte	14,06	12,12	16,26	1,30	1,09	1,54	p<0.01	355
Qualche	12,23	11,12	13,44	1,08	0,95	1,23		1013
Nessuna	12,91	12,02	13,85	1,00	-	-		1526
Titolo di studio								
Basso (nessun titolo/ elementari)	12,68	11,71	13,71	1,00	-	-		1430
Alto (medie/ superiori/laurea)	13,03	12,15	13,97	1,06	0,94	1,19		1551

TABELLA 39. Popolazione di 65 anni e più con diagnosi di tumore in sottogruppi per caratteristiche socio-demografiche. Prevalenze grezze e Rapporti di prevalenza standardizzati (Apr-Adjusted Prevalence Ratios - Poisson regression model) e relativi IC95%. PASSI d'Argento: 2016-2017 (n=22.811)*

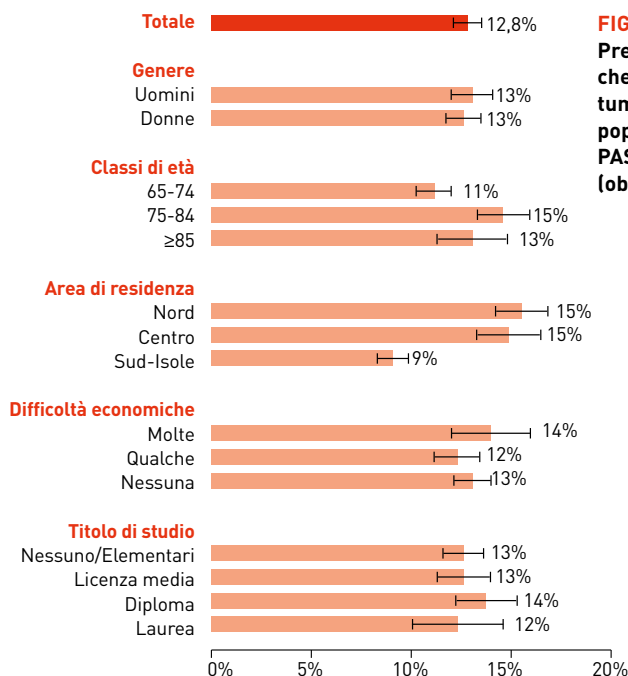
* Rapporti di prevalenza aggiustati per genere, età, residenza, difficoltà economiche, istruzione

** Difficoltà ad arrivare alla fine del mese con risorse proprie o familiari

Nota esplicativa per la lettura dei dati:

Apr è il rapporto interpretabile fra la prevalenza di un particolare esito di salute (fra: cattiva salute, sintomi depressivi, fragilità, disabilità, problemi sensoriali) fra le persone con diagnosi di tumore (o con altra diagnosi di patologia cronica diversa da tumore) e la prevalenza dello stesso esito fra le persone senza alcuna cronicità, al netto delle caratteristiche sociodemografiche (genere, età, area di residenza, istruzione, difficoltà economiche) ovvero controllando per queste caratteristiche sociodemografiche.

Un valore di apr significativamente superiore all'unità indica un eccesso significativo della prevalenza di esito di salute fra le persone con diagnosi di tumore o fra le persone con altre patologie rispetto alle persone libere da cronicità.

**FIGURA 66**

Prevalenza di persone ultra65enni che riferiscono una diagnosi di tumore per sottogruppi della popolazione. PASSI d'Argento 2016-2017 (obs=3.019 su 22.811 interviste)

una diagnosi di...?”) e non confermata da referti clinici¹. Tuttavia questa informazione consente di disegnare il profilo delle persone, che “verosimilmente” hanno o hanno avuto un tumore da cui sono completamente guarite, in termini di salute, qualità di vita e benessere psicologico, autonomia nella vita quotidiana, abitudini o stili di vita connessi all’insorgenza di recidive tumorali e in generale dei bisogni di cura e assistenza.

Nel biennio 2016-2017 sono state raccolte informazioni su un campione, rappresentativo per genere ed età, di 22.811 persone di 65 anni o più residenti in Italia (non istituzionalizzati, né ospedalizzati o residenti in RSA, RSSA o Case di riposo); di questi 3.019 hanno riferito di aver ricevuto una diagnosi di tumore, pari ad una prevalenza media annua nella popolazione generale di ultra65enni del 12,8% (IC95% 12,1-13,4%), che si stima coinvolga circa 1.729mila ultra65enni, stime in linea con quanto emerge dai dati dei registri tumori.¹

¹ **Persona con diagnosi di tumore:** è una persona che dichiara di aver ricevuto (nel corso della vita) una diagnosi di tumore (comprese leucemie o linfomi) rispondendo alla domanda: “Un medico le ha mai diagnosticato o confermato una o più delle seguenti malattie?” e avendo fra le risposte possibili il seguente elenco di patologie:

- Insufficienza renale
- Bronchite cronica, enfisema, insufficienza respiratoria, asma bronchiale
- Ictus o ischemia cerebrale
- Ipertensione
- Diabete
- Infarto del miocardio, ischemia cardiaca o malattia delle coronarie
- Altre malattie del cuore
- Tumori (comprese leucemie e linfomi)
- Malattie croniche del fegato, cirrosi

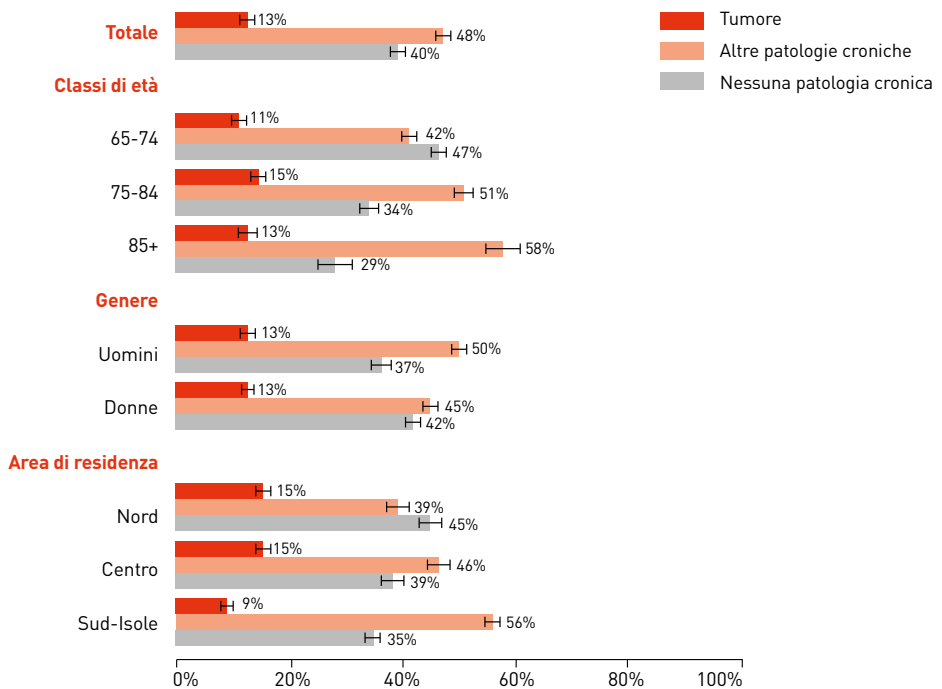


FIGURA 67. Prevalenza di persone ultra65enni che riferiscono una diagnosi di tumore, o altre patologie croniche o liberi da cronicità^{II} per sottogruppi della popolazione. PASSI d'Argento 2016-2017 (n=22.811)

Nel campione intervistato la quota di persone che riferisce una diagnosi di tumore non è significativamente diversa fra uomini (13%) e donne (12,6%), cresce dopo i 74 anni passando da 11,3% fra i 65-74enni a 14,7% fra i 75-84enni, attestandosi al 13,2% dopo questa età, è maggiore fra i residenti nelle regioni del Nord e del Centro (15,5% e 14,9%, rispettivamente) e più bassa fra i residenti nel Meridione (9%). Risulta maggiore fra le persone che riferiscono di avere molte difficoltà economiche^{III} (14,1%) rispetto a chi riferisce di non averne, ma non mostra differenze significative per istruzione^{IV} (Figura 66). Un'analisi multivariata conferma come queste differenze siano statisticamente significative (Tabella 39).

Nella Figura 67 sono riportate le stime di prevalenza di persone ultra65enni per i tre gruppi posti a confronto, con diagnosi di tumore, con altre patologie croniche (diverse da tumore) e liberi da cronicità.

^{II} **Persona con altre patologie croniche** è una persona che dichiara di aver ricevuto (nel corso della vita) una fra le seguenti diagnosi: insufficienza renale, bronchite cronica, enfisema, insufficienza respiratoria, asma bronchiale, ictus o ischemia cerebrale, diabete, infarto del miocardio, ischemia cardiaca o malattia delle coronarie, altre malattie del cuore, malattie croniche del fegato, cirrosi.

Persona con nessuna patologia cronica è una persona che non ha mai ricevuto diagnosi di tumore o una delle diagnosi sopra elencate.

^{III} **Difficoltà economiche:** sono riferite dall'intervistato che risponde alla domanda a risposta chiusa "Con le risorse finanziarie a sua disposizione, da reddito proprio o familiare, come arriva a fine mese?"

^{IV} **Titolo di studio:** è riferito dall'intervistato che risponde alla domanda a risposta chiusa "Che titolo di studio ha?"

Salute e qualità di vita

La salute percepita e il benessere psicologico

Tra i temi indagati in PASSI d'Argento ci sono diversi indicatori di salute riferita. Fra questi c'è la salute percepita, basata su un giudizio soggettivo della persona intervistata sul proprio stato di salute; questo indicatore non ha l'ambizione di informare sulla salute clinicamente oggettiva della persona intervistata, poiché il giudizio che esprime può dipendere dalle aspettative della persona stessa o riflettere le aspettative delle persone a lei vicina, può risentire di aspetti quali l'integrazione sociale, le risorse fisiologiche e psicologiche, o la reazione della persona all'eventuale presenza di una malattia; ciononostante la salute percepita fornisce un'utile informazione sui bisogni delle persone e sul loro stato di benessere e qualità di vita. Un altro indicatore di salute disponibile è il numero di giorni vissuti in cattiva salute (per motivi legati alla salute fisica e/o psicologica) o vissuti nell'impossibilità di svolgere le normali attività quotidiane nel periodo immediatamente precedente l'intervista, gli "unhealthy days".

L'aspetto della salute psicologica indagata fa riferimento alla presenza di sintomi depressivi, ovvero i sintomi di umore depresso e/o di anedonia (perdita di interesse o piacere per tutte, o quasi tutte, le attività). Queste informazioni sono raccolte utilizzando il Patient Health Questionnaire-2 (Phq-2), strumento validato a livello internazionale e derivante dal Patient Health Questionnaire-9, attraverso il quale è possibile individuare le "persone con sintomi di depressione".^{2,5,6}

Il Phq2 è semplice da somministrare ma non consente di fare diagnosi di depressione; nella pratica clinica il Phq-2 è raccomandato come test di screening, per individuare le persone con sintomi depressivi da indirizzare ad un secondo livello diagnostico di approfondimento per giungere ad un'eventuale diagnosi di depressione maggiore. In studi clinici questo test ha mostrato una buona sensibilità (87%) e specificità (78%) per il disturbo di depressione maggiore, pertanto in ambito di sorveglianza può considerarsi un utile strumento che consente di individuare le "persone con possibile disturbo depressivo", misurare la prevalenza di questa condizione nella popolazione (che certamente è maggiore della prevalenza di depressione maggiore clinicamente diagnosticata), ma soprattutto consente di valutare differenze fra gruppi e le variazioni geografiche o temporali, valutare l'associazione fra questa condizione e i determinanti sociali, le patologie croniche o i rischi comportamentali.

Uno sguardo alla salute percepita e psicologica delle persone con tumore, nel campione intervistato, mette in luce un quadro decisamente peggiore nel confronto con le persone libere da cronicità, solo in parte sovrapponibile al profilo di salute degli ultra65enni affetti da altre patologie croniche fra quelle indagate in PASSI d'Argento.

Il 22% delle persone con tumore percepiscono il proprio stato di salute come cattivo o molto cattivo (vs 18% delle persone con altre patologie croniche e il 5% delle persone libere da cronicità); il 24% dichiara di aver vissuto nel mese precedente l'intervista un periodo di oltre due settimane in cattive condizioni di salute per motivi fisici (vs 9% delle persone libere da cronicità) e il 19% per aver vissuto un periodo analogo per motivi psicologici (vs 9% delle persone libere da cronicità); il 16% dichiara che queste condizioni di salute, fisica e/o psicologica, hanno impedito loro di svolgere le normali attività quotidiane (vs 5% delle persone libere da cronicità). Infine, fra le persone con tumore,

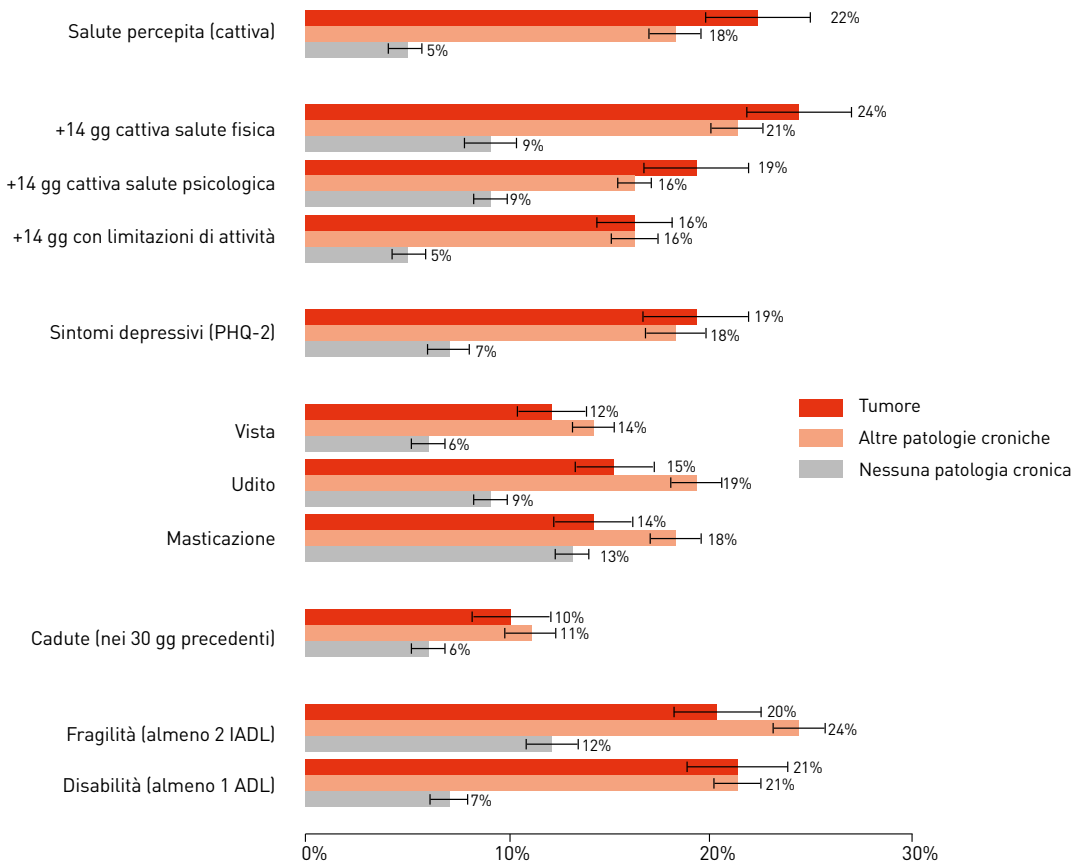


FIGURA 68. Profilo di salute fisica e psicologica degli ultra65enni: un confronto fra le persone con diagnosi di tumore, altre patologie croniche o libere da cronicità. PASSI d'Argento 2016-2017 (n=22.811)

la quota di persone che riferisce sintomi di depressione è quasi tre volte maggiore di quanto si osserva fra le persone libere da cronicità, raggiungendo il 19% (Figura 68).

I problemi sensoriali di vista, udito e masticazione

PASSI d'Argento indaga anche aspetti di salute specifici della popolazione anziana, come i problemi sensoriali, di vista, udito e masticazione, le cadute e l'autonomia nello svolgimento delle attività della vita quotidiana.

Condizionano le capacità di comunicazione delle persone anziane, peggiorando notevolmente la loro qualità di vita e l'autonomia nelle attività della vita quotidiana e inducendo problematiche connesse all'isolamento e alla depressione e anche alle cadute, con la frequente conseguente frattura del femore, una delle principali cause di disabilità per l'anziano. Anche i problemi masticatori influenzano la qualità della vita della persona anziana, incidendo sul suo benessere sociale e psicologico e, con il pro-

gredire dell'età, possono determinare carenze nutrizionali e perdita non intenzionale di peso, con effetti particolarmente gravi, specie tra le persone fragili e con disabilità.

I dati di PASSI d'Argento, confermando quanto noto in letteratura e mostrano un profilo di salute e qualità di vita compromesso fra gli ultra65enni con problemi sensoriali: fra loro è più alta la probabilità di isolamento sociale, la frequenza di sintomi depressivi ed il rischio di cadute (La sorveglianza PASSI d'Argento <https://www.epicentro.iss.it/passi-argento/dati/vista#dati>).

Con l'età che avanza il cristallino perde di elasticità ed essendo più rigido non riesce a mettere a fuoco correttamente gli oggetti vicini. Compare quindi la presbiopia, un difetto di accomodazione dell'occhio inevitabile che inizia già fra i 40 e i 50 anni di età, ma che con l'uso degli occhiali può essere superato. Dopo i 50 anni aumentano tuttavia le patologie oculari degenerative, come la degenerazione maculare legata all'età con perdita della visione centrale, il glaucoma, la cataratta, che non possono essere corrette semplicemente con l'uso di lenti.

I problemi di vista in PASSI d'Argento sono indagati con una domanda che non fa riferimento ad alcuna diagnosi medica ma dà conto della percezione del singolo di avere un deficit della vista tale da rendere difficoltoso leggere il giornale, cucire, leggere l'ora sull'orologio, o fare piccoli lavori indipendentemente dall'uso di occhiali.^v La quota di anziani con tale problema di vista è pari al 6% fra coloro che non hanno patologie croniche ma sale al 12% fra le persone con tumore e al 14% fra le persone con altre patologie croniche (Figura 68).

La riduzione della capacità uditiva è legata all'età (presbiacusia) ed è un fenomeno comune nell'invecchiamento; anche l'alta pressione sanguigna, il diabete, l'uso di alcuni medicinali, tra cui diuretici, antibiotici e anti-infiammatori (specie se in presenza di una ridotta funzionalità renale, frequente nelle persone anziane) sono responsabili di danni a carico dell'apparato uditivo.

La perdita della capacità uditiva è progressiva, bilaterale e spesso silente ed è un fenomeno del quale gli individui sono spesso inconsapevoli, a differenza di quanto notano conviventi e conoscenti. L'esclusione dalla comunicazione può causare sentimenti di solitudine, isolamento e frustrazione e nell'anziano è spesso associata anche al declino cognitivo precoce. L'uso di dispositivi acustici e la riabilitazione permettono a coloro che perdono l'udito di raggiungere il loro pieno potenziale uditivo, però è fondamentale l'identificazione precoce del deficit.

In PASSI d'Argento i problemi di udito, similmente ai problemi di vista, sono indagati attraverso una domanda che non fa riferimento ad una diagnosi medica ma riporta la percezione del singolo di avere un deficit di udito tale da rendere difficoltoso fare quattro chiacchiere con qualcuno, problema non risolto o non risolvibile con il ricorso all'apparecchio acustico (utilizzato comunque solo da 1 anziano su 4 fra coloro

^v **La domanda che indaga problemi di vista è la seguente** «Vede bene per leggere il giornale, cucire, leggere l'ora sull'orologio o fare piccoli lavori?». Alla domanda si può rispondere in tre diversi modi possibili: "sì, abbastanza", "sì, solo se indosso gli occhiali", "no, non vedo bene". Questa ultima risposta, utilizzata per definire in questa analisi le persone con un "problema di vista", induce a pensare che il deficit visivo non sia legato alla sola presbiopia (correggibile con le lenti) ma ad altre degenerazioni senili dell'occhio difficilmente superabili con l'uso di occhiali e tali da compromettere la qualità della vita di tutti i giorni.

che hanno un deficit uditivo)^{VI}. La quota di ultra65enni con un problema dell'udito è pari al 9% fra coloro che non hanno patologie croniche ma sale al 15% fra le persone con tumore e al 19% fra le persone con altre patologie croniche (Figura 68).

I problemi di masticazione che caratterizzano l'età avanzata rappresentano un importante fattore di rischio per la salute generale fra gli anziani. Spesso associati o aggravati da altre malattie sistemiche o dagli effetti collaterali delle terapie multifarmaco, cui spesso gli anziani fanno ricorso, i problemi di masticazione e la conseguente ridotta capacità di masticare influisce sull'assunzione nutrizionale e sull'apporto corretto di sostanze nutritive, con conseguenze sul peso corporeo e la massa muscolare, e anche sulla risposta immunitaria dell'organismo.

In PASSI d'Argento anche i problemi di masticazione sono indagati attraverso una domanda che non fa riferimento ad una diagnosi medica ma riporta la percezione del singolo di avere un problema di masticazione tale da rendere difficile consumare cibi "difficili" come carne o mele, problema non risolto o non risolvibile con l'uso della dentiera^{VII} (Figura 68).

La quota di ultra65enni con problemi di masticazione è pari al 13% fra coloro che non hanno patologie croniche e al 14% fra le persone con tumore, sale al 18% fra le persone con altre patologie croniche (Figura 68).

Le cadute

Deficit visivi o uditivi, la debolezza muscolare e i problemi di equilibrio, l'uso di alcuni farmaci (tranquillanti, sedativi o antidepressivi), la presenza di patologie croniche, gli squilibri nella pressione arteriosa (ipertensione o anche ipotensione che può portare a vertigini e una breve perdita di coscienza), sono tutti fattori di rischio per le cadute nell'anziano.

La caduta nell'anziano è un evento particolarmente rilevante non solo per la gravità degli esiti che può avere nel caso di fratture, ma anche per le conseguenze sul benessere psico-fisico della persona poiché anche la sola insicurezza legata alla paura di cadere può limitare notevolmente lo svolgimento delle attività della vita quotidiana e la perdita di sicurezza può accelerare il declino funzionale nell'anziano e indurre depressione e isolamento sociale.

Il 6% degli intervistati da PASSI d'Argento, senza patologie croniche ha dichiarato di essere caduto nei 30 giorni precedenti l'intervista. Questa percentuale sale al 10% fra le persone con tumore, analogamente a quanto riferito da persone con altre patologie croniche (Figura 68).

^{VI} **La domanda che indaga problemi di udito è la seguente:** "Sente bene da poter fare quattro chiacchiere con qualcuno?". Alla domanda si può rispondere in tre diversi modi possibili "sì, abbastanza", "sì, solo se indosso l'apparecchio acustico", "no, non sento bene". Questa ultima risposta è utilizzata per definire in questa analisi le persone con un "problema di udito" e dà conto delle persone che hanno un deficit uditivo non risolto, o non risolvibile, neppure con l'uso di un ausilio

^{VII} **La domanda che indaga problemi di masticazione è la seguente:** "Di solito, può mangiare i cibi difficili da masticare, come la carne o le mele?". Alla domanda si può rispondere in tre diversi modi possibili: "sì, abbastanza", "sì, solo se uso la dentiera", "no, non riesco a mangiare cibi difficili". Questa ultima risposta è utilizzata per definire in questa analisi le persone con "problemi di masticazione" e dà conto delle persone che hanno un "problema di masticazione" non risolto, o non risolvibile, neppure con l'uso di un ausilio

Modelli	Tumore vs nessuna patologia cronica			Altre patologie croniche ≠ da tumore vs nessuna patologia cronica		
	Apr	IC95%	p value	Apr	IC95%	p value
1 Salute percepita (cattiva)	4,178	(3,477-5,020)	p<0,01	2,918	(2,483-3,429)	p<0,01
2 Sintomi depressivi	2,585	(2,161-3,094)	p<0,01	2,049	(1,747-2,403)	p<0,01
3 Fragilità	1,625	(1,424-1,856)	p<0,01	1,615	(1,457-1,789)	p<0,01
4 Disabilità	2,519	(2,085-3,043)	p<0,01	2,005	(1,745-2,304)	p<0,01
5 Problema sensoriale	1,494	(1,334-1,673)	p<0,01	1,47	(1,353-1,596)	p<0,01

TABELLA 40. Popolazione di 65 anni per alcuni esiti di salute. Rapporti di prevalenza standardizzati (adjusted prevalence ratios - Poisson regression model) e relativi IC95%. PASSI d'Argento: 2016-2017 (n=22.811)*

* Rapporti di prevalenza aggiustati per genere, età, area di residenza, istruzione, difficoltà economiche

La disabilità e la fragilità

La perdita di autosufficienza è associata quasi sempre alla presenza di malattie croniche, comporta quindi bisogni di assistenza per lo svolgimento delle attività fondamentali della vita quotidiana o per cure mediche o infermieristiche. Spesso associata all'isolamento sociale, la perdita di autonomia genera anche ulteriori bisogni su questo versante.

Il livello dell'autonomia dell'anziano viene "misurato" utilizzando la scala delle ADL (*Activity of Daily Living*)⁷ che indaga la capacità dei soggetti anziani di compiere funzioni fondamentali della vita quotidiana (mangiare, vestirsi, lavarsi, spostarsi da una stanza all'altra, essere continenti, usare i servizi per fare i propri bisogni). La letteratura definisce disabili gli oltre65enni che hanno difficoltà nello svolgere in maniera autonoma una o più ADL.

Accanto a questo strumento ne viene utilizzato anche un altro per "misurare" altri aspetti che concorrono all'autonomia dell'anziano, si tratta della scala delle IADL (*Instrumental Activity of Daily Living*)⁴ che indaga la capacità di compiere funzioni strumentali più complesse (usare il telefono, prendere medicine, fare la spesa e le comperare, cucinare/riscaldare i pasti, prendersi cura della casa, fare il bucato, spostarsi con i mezzi pubblici o con l'auto, pagare conti e bollette) che consentono a una persona di vivere da sola in maniera autonoma.

In PASSI d'Argento si definisce anziano fragile, l'anziano non disabile (ovvero autonomo in tutte le 6 attività fondamentali della vita quotidiana - ADL), che però non è autonomo nello svolgimento di due o più delle 8 attività strumentali (IADL).

La distanza nella quota di anziani disabili o fragili fra le persone libere da patologie croniche e persone con diagnosi di tumore è ampia e significativa. A fronte del 7% di disabili fra le persone senza patologie croniche, questa quota triplica e sale al 21% fra le persone con diagnosi di tumore o con altre patologie croniche. Gli anziani fragili (secondo la definizione adottata in Passi d'Argento) sono il 12% delle persone libere da patologie croniche ma salgono al 20% fra le persone con tumore e al 24% fra le persone con altre patologie croniche (Figura 68).

In conclusione, il profilo di salute fisica e psicologica e la qualità di vita degli ultra-

65enni con una diagnosi di tumore risulta decisamente compromesso rispetto al profilo di persone libere da cronicità, e comunque peggiore anche rispetto a quanto emerge per le persone affette da altre patologie croniche, diverse dal tumore.

Un'analisi multivariata conferma che a parità di genere, età, area di residenza, istruzione e condizioni economiche, le persone con una diagnosi di tumore molto più delle persone libere da cronicità (è anche più di quanto si osservi fra persone con altre patologie croniche non tumorali) dichiarano di sentirsi male, soffrono di sintomi depressivi, hanno perso autonomia nello svolgimento delle attività di vita quotidiane e hanno una maggiore probabilità di riferire un problema di vista, udito o masticazione (Tabella 40).

I fattori di rischio modificabili

PASSI d'Argento indaga l'abitudine al fumo, il consumo abituale di alcol e il consumo di frutta e verdura, l'eccesso ponderale con domande molto semplici e dirette^{VIII}. Per valutare l'attività fisica invece si fa ricorso ad uno strumento più complesso e specifico: il PASE "*Physical Activity Scale for elderly*".^{8,9}

Il PASE è uno strumento validato a livello internazionale, e specifico della popolazione anziana, che consente di "misurare" i livelli di attività fisica raggiunta dalle persone con 65 anni o più, considerando le attività comunemente svolte da persone di questa età (come passeggiare, fare giardinaggio, curare dell'orto, fare attività domestiche o piccole riparazioni e prendersi cura di un'altra persona) senza enfatizzare le sole attività sportive o ricreative, che pure vengono prese in considerazione. 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 dedicatovi. A valori elevati di PASE corrispondono elevati livelli di attività fisica. Le domande del PASE sono somministrate solo alle persone autonome nella deambulazione e conside-

^{VIII} Definizioni indicatori PASSI d'Argento:

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.

Consumo di alcol a rischio Persone che bevono più di 1 unità alcolica (U.A.) al giorno (che 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). 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 il limite di 12 g di alcol al giorno, sia per uomini che per donne. Questa fascia di popolazione infatti è particolarmente vulnerabile all'alcol. Con l'età, la sensibilità agli effetti dell'alcol aumenta in conseguenza del mutamento fisiologico e metabolico dell'organismo; a partire dai 50 anni circa 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 avanzate risulta più elevato e gli effetti sono più marcati.

"Five a day": quota di persone che consumano almeno 5 porzioni di frutta e/o verdura al giorno (quantità giornaliera raccomandata pari a circa 400 gr) Per la determinazione di una porzione di frutta o verdura nel questionario PASSI d'Argento si fa riferimento ad un quantitativo di frutta o verdura cruda che può essere contenuto sul palmo di una mano, oppure mezzo piatto di verdura cotta, una porzione così definita corrisponde all'incirca a 80 grammi di questi alimenti.

Obesità: quota di persone obese, ovvero con un Indice di massa corporea (Imc) maggiore o uguale a 30.0 kg/m² calcolato dai valori autoriferiti di peso e altezza al momento dell'intervista.

Sedentarietà: Persone che hanno un punteggio PASE inferiore a 75, convenzionalmente fissato e pari al 40° percentile della distribuzione dei punteggi PASE del campione degli intervistati (questo indicatore si riferisce solo al 72% degli intervistati autonomi nella deambulazione e nel sostenere l'intervista).

rate valide solo per gli intervistati che non abbiano fatto ricorso all'aiuto di un familiare o persona di fiducia per sostenere l'intervista. Nel campione 2016-2017 il PASE e la stima dei sedentari è fatto solo sul 72% degli intervistati (autonomi nella deambulazione e nel sostenere l'intervista).

Nel campione intervistato le persone con tumore mantengono abitudini, quali fumo, alcol, sedentarietà o scarso consumo di frutta e verdura che rappresentano fattori di rischio per recidive tumorali o fattori aggravanti della patologia stessa, in misura paragonabile, e talvolta più frequente, rispetto a quanto si osserva nel resto della popolazione, libera o affetta da altre patologie croniche. Fra gli ultra65enni con tumore è più alta la quota di ex fumatori (32% vs 28% fra le persone con altre cronicità e 24% fra le persone libere da cronicità), ma resta non trascurabile la quota di fumatori abituali (11%); alto il consumo di alcol, il 18% fa un consumo di alcol rischioso per la salute, superando il limite indicato da OMS per gli ultra65enni di una unità alcolica al giorno (vs 17% fra le persone con altre cronicità e 20% fra le persone libere da cronicità).

Significativamente alta la quota di persone sedentarie, pari al 40% (vs 45% fra le persone con altre cronicità e 34% fra le persone libere da cronicità) e relativamente bassa (13%) la quota di persone che consuma almeno 5 porzioni di frutta e verdura al giorno, come raccomandano le linee guida per una corretta e sana alimentazione (Figura 69).

Il consiglio medico per il contrasto ai comportamenti insalubri è una misura di provata efficacia. PASSI d'Argento rileva il consiglio offerto da un medico o operatore sanitario su fumo, consumo di alcol e attività fisica dei propri assistiti, attraverso quanto riportano gli intervistati che si siano rivolti ad un medico nei 12 mesi precedenti l'intervista. Dai dati emerge che il *consiglio medico* è ancora poco utilizzato come misura di contrasto alle cattive abitudini anche nei confronti di persone in età avanzata e con cronicità. I dati nel loro complesso mostrano che gli operatori sanitari prestano in genere maggiore attenzione all'abitudine tabagica dei propri assistiti e meno alla sedentarietà o al consumo di alcol: fra gli ultra65enni intervistati quasi 7 fumatori su 10 riferiscono di aver ricevuto il consiglio di smettere di fumare, poco meno di 3 persone su 10 riferiscono di aver ricevuto il consiglio di fare attività fisica, e solo 1 persona su 10, fra coloro che abitualmente bevono più di 1 U.A. al giorno (superando il limite indicato da OMS per gli anziani), riferisce di aver ricevuto il consiglio di bere meno.

Questi valori non sono significativamente diversi per gli ultra65enni intervistati con una pregressa diagnosi di tumore, né per coloro che sono affetti da altre patologie croniche, che pure troverebbero giovamento nell'abbandonare tali cattive abitudini sia nella gestione della patologia stessa sia nella riduzione della probabilità di sviluppare recidive tumorali. Fra gli intervistati ultra65enni con diagnosi di tumore il 77% dei fumatori dichiara di aver ricevuto il consiglio di smettere di fumare (riferito dal 73% dei fumatori con altre patologie croniche e dal 54% di fumatori liberi da cronicità); il 30% dichiara di aver ricevuto il consiglio di praticare attività fisica (similmente al resto degli intervistati); e il 12% riferisce di aver ricevuto il consiglio di bere meno fra i consumatori di alcol a rischio, analogamente alle persone con altre patologie croniche (13%) mentre solo il 7% delle persone senza cronicità riferisce di aver ricevuto tale consiglio (Figura 69).

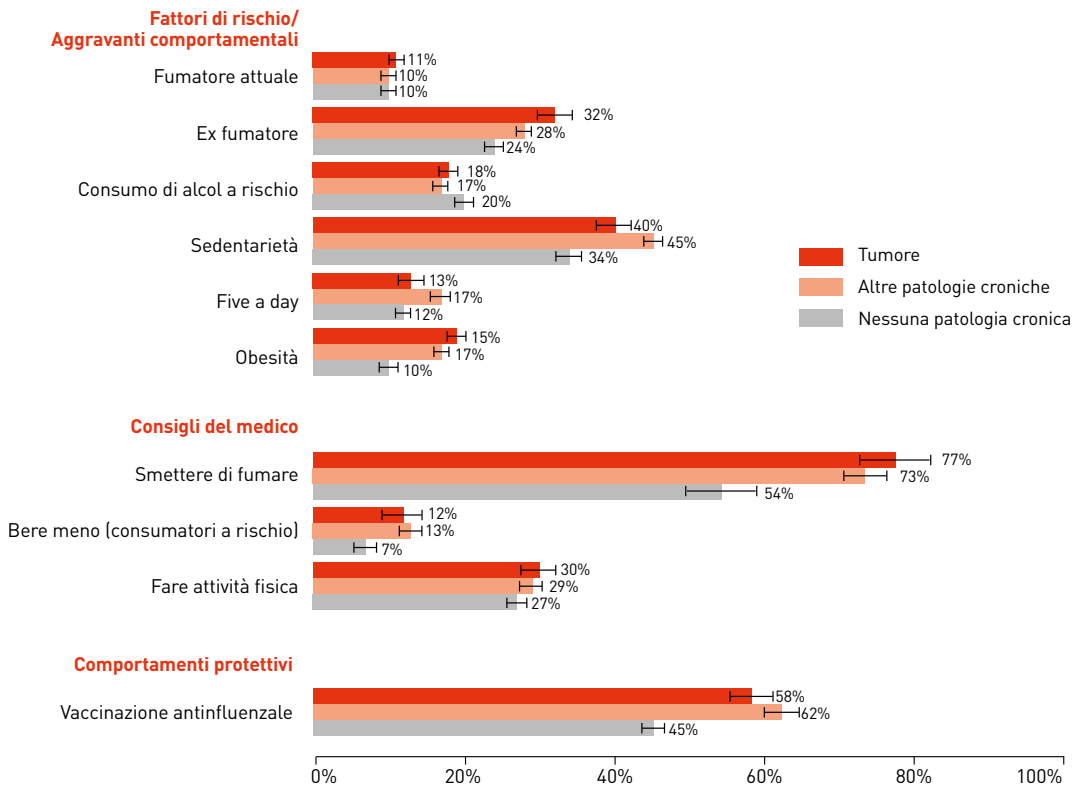


FIGURA 69. I fattori di rischio modificabili, il loro contrasto e comportamenti protettivi fra gli ultra65enni: un confronto fra le persone con diagnosi di tumore, altre patologie croniche o liberi da cronicità. PASSI d'Argento 2016-2017 (n=22.811)

L'adesione agli interventi di tutela della salute, come la vaccinazione antiinfluenzale offerta a tutti gli ultra65enni (nonché raccomandata anche prima dei 65 anni a tutti coloro che siano affetti da patologie croniche fra cui il tumore) è un'informazione rilevata in PASSI d'Argento.

La copertura vaccinale contro l'influenza fra gli ultra65enni è molto lontana dalla soglia ottimale: mediamente solo il 55% degli ultra65enni ha partecipato alla campagna vaccinale nei 12 mesi precedenti l'intervista, ovvero il 58% di chi riferisce una diagnosi di tumore, il 62% di chi riferisce altre patologie croniche e il 45% degli ultra65enni liberi da cronicità (Figura 69).

Bisogni socio-assistenziali

Partecipazione

L'aspetto della partecipazione nella popolazione anziana è considerato in termini di partecipazione alla vita sociale e di comunità ma contempla anche la partecipazione alla vita economica, culturale e civile.

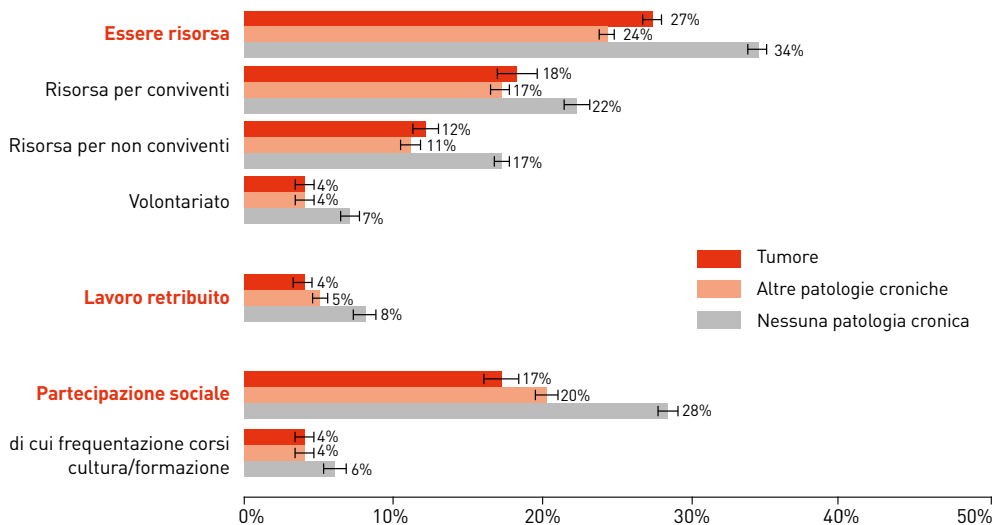


FIGURA 70. La partecipazione sociale negli ultra65enni: un confronto fra le persone con diagnosi di tumore, altre patologie croniche o liberi da cronicità. PASSI d'Argento 2016-2017 (n=22.811)

Il concetto di “anziano-risorsa”, che l’OMS definisce già nel 1996, parte da una visione positiva della persona, in continuo sviluppo e in grado di contribuire, in ogni fase della vita, alla propria crescita individuale e collettiva. L’anziano “risorsa”, viene identificato come colui che partecipa ad attività per mantenere la salute fisica e mentale e accrescere la qualità delle relazioni interpersonali e a migliorare la qualità della propria vita, contribuendo a ridurre il livello di dipendenza dagli altri e allo stesso tempo rappresentando una risorsa per la collettività.

Per indagare questi aspetti vengono raccolte informazioni sullo svolgimento di attività lavorative retribuite, sul supporto fornito alla famiglia o alla collettività e sulla partecipazione eventi sociali (come gite o soggiorni organizzati) e culturali, ma anche sulla partecipazione a corsi di formazione.

PASSI d’Argento “misura” il contributo che gli ultra65enni offrono alla società, fornendo sostegno all’interno del proprio contesto familiare e della comunità, attraverso due domande che indagano se l’intervistato nei 12 mesi precedenti abbia accolto o fornito aiuto a parenti o amici, conviventi o non conviventi; una terza domanda raccoglie informazioni su attività di volontariato svolte a favore di anziani, bambini, persone con disabilità, presso ospedali, parrocchie, scuole o altro.

Dai dati emerge che anche questi aspetti, legati alla partecipazione sociale così importante per il benessere psicofisico della persona, risultano compromessi fra le persone affette da cronicità: se fra gli ultra 65enni senza cronicità il 34% offre il suo contributo alla famiglia e/o alla società prendendosi cura di altre persone o offrendo il proprio aiuto in attività di volontariato, fra le persone con diagnosi di tumore questa quota scende al 27% e fra le persone con altre cronicità al 24%. Anche il lavoro retribuito è meno frequente, sebbene interessi una piccola quota degli ultra65enni (solo l’8% fra chi è libero da cronicità).

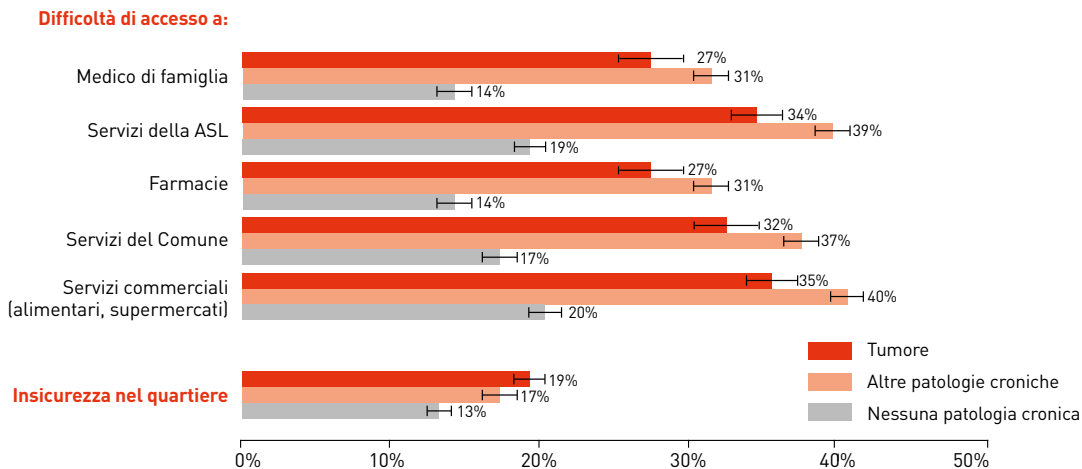


FIGURA 71. Difficoltà di accesso ai servizi e fra gli ultra65enni: un confronto fra le persone con diagnosi di tumore, altre patologie croniche o liberi da cronicità. PASSI d'Argento 2016-2017 (n=22.811)

Decisamente minore anche la partecipazione ad eventi sociali, come gite o soggiorni organizzati o la frequentazione di corsi di formazione: il 28% degli ultra65enni liberi da patologie croniche ha preso parte ad un evento simile (gita, soggiorno o corso) ma questa quota scende al 17% fra le persone con diagnosi di tumore (Figura 70).

Accessibilità ai servizi

Per favorire l'autonomia nelle attività quotidiane ma anche la partecipazione alla vita sociale e scongiurare così la dipendenza da altri o l'isolamento sociale, è importante che le persone anziane, vivano in un contesto in cui non abbiano difficoltà a raggiungere servizi importanti per loro, come lo studio del medico curante, i servizi della ASL, le farmacie ma anche i servizi commerciali di generi alimentari o di prima necessità. Ed è importante che le persone si sentano sicure nel proprio quartiere, per affrontare con serenità e in autonomia la necessità di uscire di casa per andare a fare la spesa, o dal medico, o recarsi da amici e parenti o semplicemente per andare a fare una passeggiata.

PASSI d'Argento indaga la difficoltà di raggiungere questi servizi e quanto le persone si sentano sicure nel quartiere in cui vivono.

Sorprendenti anche questi risultati che descrivono difficoltà nel raggiungere i servizi sociosanitari (medico, ASL, comune, farmacie) o i servizi commerciali fra le persone con diagnosi di tumore, così come una più alta percezione di insicurezza del quartiere: fra coloro che hanno una diagnosi di tumore circa 3 persone su 10 dichiarano di avere difficoltà a recarsi a fare la spesa o raggiungere i servizi sociosanitari e 2 persone su 10 giudicano insicuro il proprio quartiere (Figura 71).

Conclusioni

Salute percepita, qualità di vita e il benessere psicologico, ma anche l'autonomia nello svolgimento delle attività della vita quotidiana sono significativamente compromessi fra gli ultra65enni con diagnosi di tumore, persino più di quanto accada fra le persone affette da altre cronicità.

Le cattive abitudini, come fumo, consumo di alcol a rischio, sedentarietà, che rappresentano rilevanti fattori di rischio per recidive tumorali non vengono del tutto abbandonate. Il consiglio medico, come misura di contrasto a queste abitudini è strumento poco utilizzato, anche fra pazienti con diagnosi di tumore; a sedentarietà e al consumo di alcol, in particolare, si presta scarsissima attenzione da parte degli operatori sanitari.

Anche la copertura vaccinale contro l'influenza, che dovrebbe interessare tutti gli ultra65enni e tutte le persone con tumore è lontana dalla soglia ottimale.

Rilevante anche la minore partecipazione sociale, la difficoltà di accesso ai servizi sociosanitari o di prima necessità che aumentano, nelle persone con diagnosi di tumore, il rischio di isolamento, con le note implicazioni che possono avere sul benessere psicologico e il declino cognitivo.

BIBLIOGRAFIA

1. Guzzinati S, Virdone S, De Angelis R, et al. Characteristics of people living in Italy after a cancer diagnosis in 2010 and projections to 2020. *BMC Cancer*. 2018 Feb 9;18(1):169
2. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The Patient Health Questionnaire-2: validity of a two-item depression screener. *Med Care* 2003;41(11):1284-92.
3. La sorveglianza PASSI d'Argento <https://www.epicentro.iss.it/passi-argento/dati/vista#dati> (last access maggio, 2019)
4. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people. Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969;9(3):179
5. Löwe B, Kroenke K, Gräfe K. Detecting and monitoring depression with a two-item questionnaire (PHQ-2). *J Psychosom Res* 2005;58(2):163-71.
6. Thombs BD, Benedetti A, Kloda LA, Lewis B, Nicolau I, Cuijpers P, et al. The diagnostic accuracy of the Patient Health Questionnaire-2 (PHQ-2), Patient Health Questionnaire-8 (PHQ-8), and Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) for detecting major depression: protocol for a systematic review and individual patient data meta-analyses. *Syst Rev* 2014; 3(1):124 *Prev Chronic Dis*. 2015 Oct 29;12:E183. doi: 10.5888/pcd12.150154.
7. Wallace M, Shelkey M, Hartford Institute for Geriatric Nursing. Katz index of independence in activities of daily living (ADL). *Urol Nurs* 2007;27(1):93-4.15
8. 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):153-62.17
9. 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.

Fattori di rischio nella popolazione italiana: fumo

Maria Masocco¹, Benedetta Contoli², Valentina Minardi³, Giuliano Carrozzi⁴, Angelo D'Argenzio⁵

¹ Centro Nazionale per la Prevenzione delle malattie e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità - maria.masocco@iss.it

² Centro Nazionale per la Prevenzione delle malattie e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità - benedetta.contoli@iss.it

³ Centro Nazionale per la Prevenzione delle malattie e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità - valentina.minardi@iss.it

⁴ Servizio Epidemiologia e Comunicazione del rischio, AUSL Modena - g.carrozzi@ausl.mo.it

⁵ Dipartimento di Prevenzione, ASL Caserta; Direttore Unità Operativa Complessa "Monitoraggio Rischio Ambientale e Registro Tumori" - angelo.dargenzio@aslcaserta1.it

Questo capitolo riporta i risultati dei sistemi di sorveglianza PASSI e PASSI d'Argento (rispettivamente dedicati ad adulti di 18-69 anni e anziani ultra65enni) che, attraverso indagini campionarie, raccolgono informazioni su salute e stili di vita e fattori di rischio comportamentali della popolazione generale residente in Italia connessi all'insorgenza o alle complicanze delle malattie croniche non trasmissibili.

Per ulteriori approfondimenti sulle sorveglianze PASSI e PASSI d'Argento leggere i paragrafi dedicati alla descrizione di queste due fonti*.*

Di seguito vengono riportati i dati sul fumo.

Il carico di malattia del consumo di tabacco

Il fumo di tabacco è responsabile di molte malattie gravi, come tumori, malattie cerebro-cardiovascolari (ictus, infarto) e malattie respiratorie (enfisema, asma e broncopneumite cronica ostruttiva). L'istituto americano *Institute for Health Metrics and Evaluation* ha calcolato che nel 2017, in tutto il mondo, il consumo di tabacco sia stato responsabile del 14,5% dei decessi totali (pari a 8,1 milioni di morti di cui 1,2 imputabili al fumo passivo) e di 38 milioni di anni vissuti con disabilità. In Italia si stima, analogamente, che nel 2017 il 14,5% di tutti i decessi sia attribuibile al consumo di tabacco (pari a 90mila morti, di cui 7mila riferibili a fumo passivo) e che sia responsabile di 552mila 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.

I sistemi di sorveglianza PASSI e PASSI d'Argento, consentono di fornire una stima della prevalenza di fumatori (cioè il numero di soggetti che fuma rispetto al numero

totale dei soggetti della popolazione di riferimento) rispettivamente nella popolazione adulta italiana di 18-69 anni e fra gli ultra65enni, cogliendo differenze di genere, età, area geografica di residenza, ma anche per caratteristiche socioeconomiche, come istruzione e difficoltà economiche.

L'abitudine al fumo fra gli adulti: i dati PASSI (18-69enni)

Dai dati PASSI relativi al periodo 2014-2017 (tratti da un campione di oltre 138mila di 18-69enni intervistati) emerge che, in Italia, una persona su 4 fuma (26,0%; IC95%: 25,7-26,3%) e una su 6 è un ex-fumatore (17,6%; IC95%: 17,4-17,9%). Il fumo di sigaretta è più frequente negli uomini (30,4%; IC95%: 30,0-30,9%) rispetto alle donne (21,7%; IC95%: 21,3-22,1%), fra i 25-34enni (31,3%; IC95%: 30,5-32,1%) e si riduce con l'età. È più frequente nelle classi sociali più svantaggiate, per istruzione e difficoltà economiche (è pari al 34,2% con IC95%: 33,3-35,1% fra coloro che riferiscono di avere molte difficoltà economiche) (Figura 72).

Il consumo medio giornaliero è di circa 12 sigarette, tuttavia un fumatore su quattro (24%) consuma più di un pacchetto, è cioè considerato un forte fumatore.

Le regioni con più alta percentuale di fumatori sono le Regioni del Centro-Sud, come Umbria (30,4%), Abruzzo (29,0%), Lazio (28,8%), Sicilia (28,6%) (Figura 73).

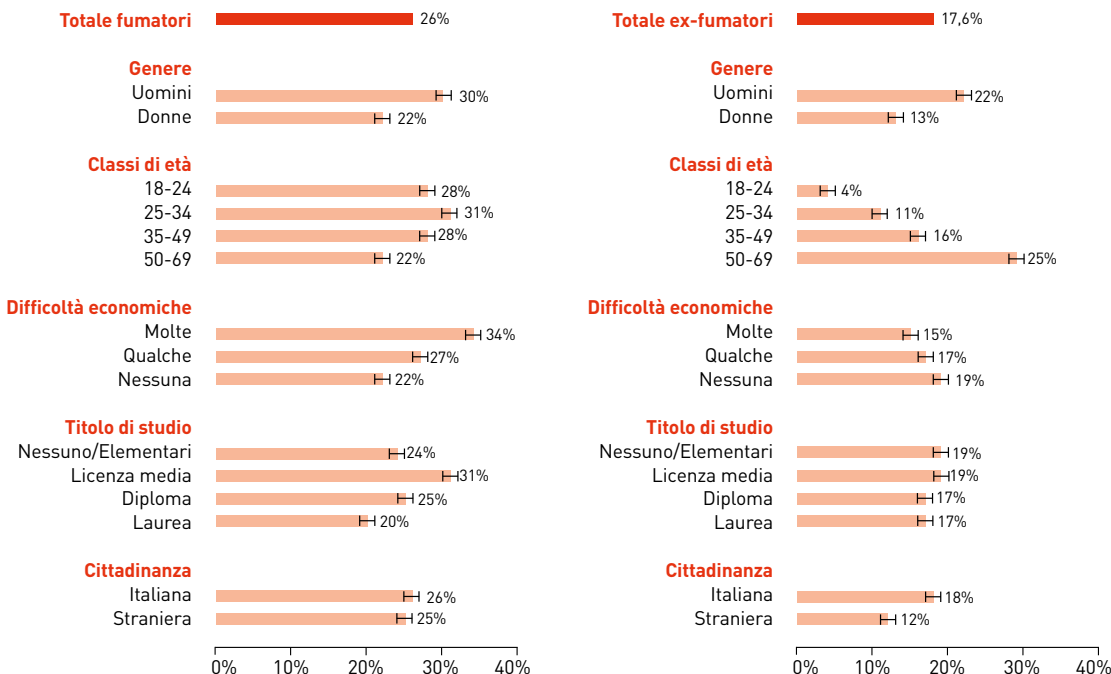


FIGURA 72. Prevalenza di fumatori e di ex-fumatori fra i 18-69enni in Italia per caratteristiche sociodemografiche. Dati PASSI 2014-2017. Prevalenze medie di quadriennio e relativi intervalli di confidenza al 95%

La quota di ex fumatori cresce all'avanzare dell'età (non perché si smette di fumare andando avanti con l'età ma solo perché è più facile intercettare ex fumatori guardando ai gruppi più anziani, poiché vanno cumulandosi), è maggiore fra le persone economicamente più agiate, fra i cittadini italiani rispetto agli stranieri e fra i residenti nelle Regioni settentrionali. (Figura 72).

I dati rilevano un'attenzione degli operatori sanitari al fumo troppo bassa: solo 1 fumatore su 2 riferisce di aver ricevuto il consiglio di smettere di fumare da un medico o da un operatore sanitario, fra quelli incontrati nell'anno precedente l'intervista.

L'abitudine al fumo fra gli anziani: i dati PASSI d'Argento (ultra65enni)

Fra gli ultra65enni la prevalenza di fumatori scende a valori inferiori rispetto agli adulti.

I dati da PASSI d'Argento relativi al periodo 2016-2017 (tratti da un campione di oltre 22mila ultra65enni intervistati) mostrano che in Italia la maggioranza degli ultra65enni non fuma (63%) o ha smesso di fumare da oltre un anno (26,7%), ma una persona su 10 è ancora fumatore abituale (9,8%, IC95% 9,2-10,4%). Con l'avanzare dell'età diventa più difficile intercettare in vita chi mantiene questa abitudine o chi avendola avuta l'ha abbandonata: dalla classe di età 65-74 anni alla fascia di età degli

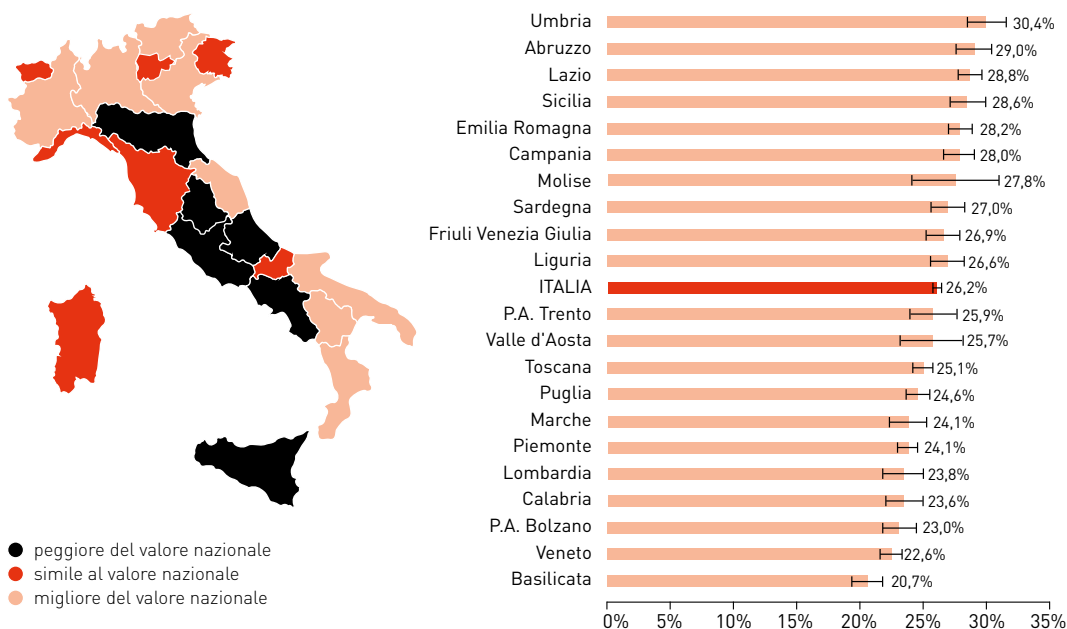


FIGURA 73. Prevalenza di fumatori 18-69enni per regione di residenza (dati standardizzati per età). Dati PASSI 2014-2017. Prevalenze medie di quadriennio e relativi intervalli di confidenza al 95%

Nota. Il dato della regione Lombardia si riferisce al triennio 2014-2016 su una copertura parziale del territorio regionale

over85enni la quota di fumatori si riduce notevolmente (dal 14,2%, IC95% 13,2-15,3% al 2,5%, IC95% 1,9-3,2%) così come la quota di ex fumatori (dal 29,4%, IC95% 28,2-30,6% al 19,8%, IC95% 17,9-21,8%), mentre è maggiore la probabilità di intercettare in vita persone che non hanno mai fumato: i non fumatori sono il 56% degli intervistati fra i 65-74 anni e il 77% fra quelli con 85 anni o più.

Come fra gli adulti il fumo di sigaretta è più frequente fra gli uomini (13,1%, IC95% 12,1-14,3%) rispetto alle donne (7,2%, IC95% 6,6-8,0%), fra coloro che hanno molte difficoltà economiche (13,57%, IC95% 11,6-15,6%) rispetto a chi non ne ha (8,9%, IC95% 8,2-9,7%). Mentre l'istruzione gioca un ruolo diverso rispetto agli altri determinati sociali e la prevalenza di fumatori fra gli ultra65enni laureati è doppia (14,7%, IC95% 12,3-17,4%) rispetto alla quota di fumatori fra i meno istruiti, (6,9%, IC95% 6,2-7,6 fra le persone con nessun titolo di studio o al più la licenza elementare) (Figura 74).

Il consumo medio giornaliero è di circa 11 sigarette, tuttavia quasi 2 fumatori su 10 ne consumano più di un pacchetto al giorno.

La variabilità regionale mostra in testa alla classifica delle Regioni con le più alte quote di fumatori alcune del Centro-Sud, in particolare Puglia (20%), Basilicata (15%), Umbria (13%) e Lazio (12%) con valori significativamente sopra la media nazionale (Figura 75).

Come fra gli adulti è più frequente intercettare persone che hanno abbandonato questa cattiva abitudine fra le persone socialmente più avvantaggiate, per reddito o

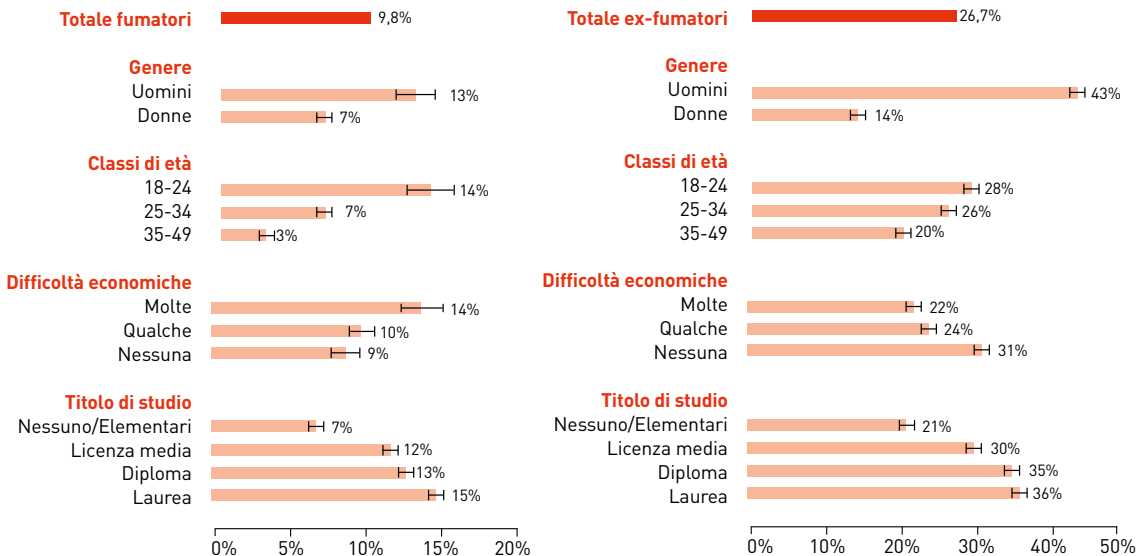


FIGURA 74. Prevalenza di fumatori ed ex-fumatori fra gli ultra65enni in Italia per caratteristiche sociodemografiche. Dati PASSI d'Argento 2016-2017. Prevalenze medie di biennio e relativi intervalli di confidenza al 95%

per istruzione: la quota di ex-fumatori è significativamente maggiore fra le persone senza difficoltà economiche (30,6%, IC95% 29,3-31,9%) rispetto a chi riferisce di averne molte (21,7%, IC95% 19,6-24,0%) e fra le persone più istruite (35,8%, IC95% 32,3-39,3% fra i laureati) rispetto a chi ha al più la licenza elementare (21,2%, IC95% 20,1-22,4%). Vivere in famiglia sembra favorire questa scelta (Figura 74).

Il 65% dei fumatori ultra65enni riferisce di aver ricevuto il consiglio di smettere di fumare da parte di un medico o un operatore sanitario nei 12 mesi precedenti l'intervista.

Note metodologiche

I dati di prevalenza presentati in questo capitolo si riferiscono alla percentuale media annua di fumatori nella popolazione, in PASSI sono stimate su un campione di persone di età compresa fra 18 e 69 anni e residenti in Italia, intervistati fra il 2014 e il 2017, in PASSI d'Argento sono stimate su un campione di persone di 65 anni o più residenti in Italia, intervistati fra il 2016 e il 2017.

Le percentuali di fumatori nella popolazione considerata sono sempre accompagnate da una stima della affidabilità delle percentuali, in termini tecnici l'intervallo di confidenza al 95%. Gli intervalli di confidenza identificano la precisione della valutazione, ad esempio: un amico deve venirti a trovare e ti chiede quanto impiega ad arrivare in auto. Se rispondi "Circa mezz'ora, dieci minuti più dieci minuti meno",

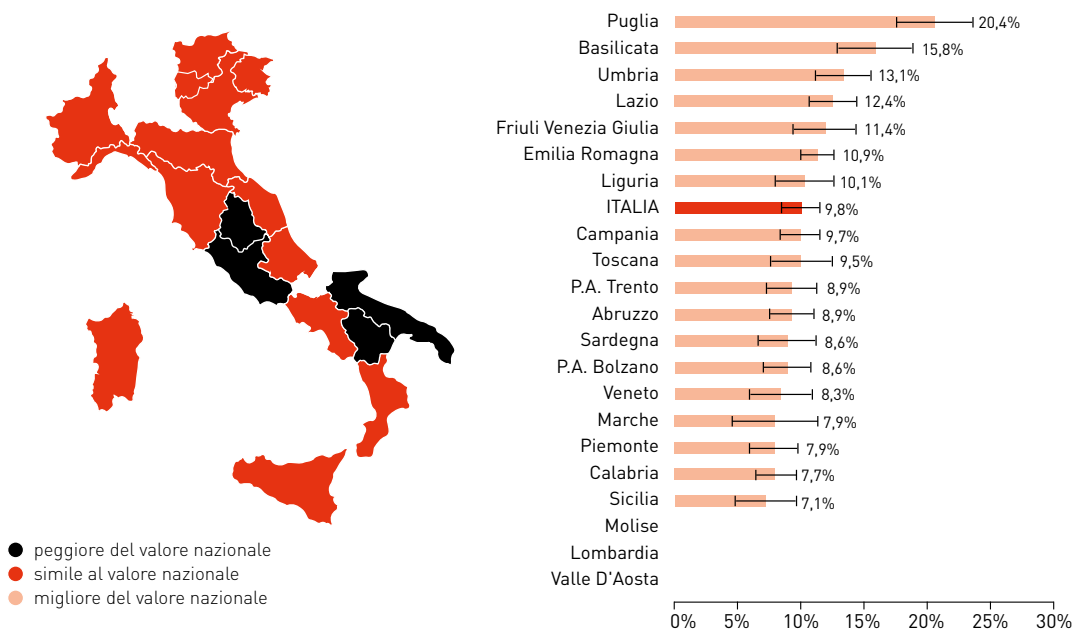


FIGURA 75. Prevalenza di fumatori ultra65enni per regione di residenza (dati standardizzati per età) Dati PASSI d'Argento 2016-2017. Prevalenze medie di biennio e relativi intervalli di confidenza al 95%

Nota. Per Lombardia, Val d'Aosta e Molise il dato non è disponibile

stai dando una stima (30 minuti) con un intervallo di confidenza al riguardo (la stima va dai 20 minuti ai 40 minuti). L'intervallo di confidenza mostra la precisione di una stima: più corta è la lunghezza dell'intervallo di confidenza più precisa sarà la valutazione. Tutte le percentuali (prevalenze) presentate, se non diversamente specificato, sono "prevalenze grezze" ovvero danno conto della reale dimensione del fenomeno per ogni sottogruppo cui si riferiscono (uomini e donne, laureati o diplomanti, 25-34enni o 50-69enni, ecc); attraverso le "prevalenze grezze" conoscendo, ad esempio, il numero di donne residenti in Italia nel quadriennio 2014-2017 sarà possibile avere una stima del numero assoluto di fumatrici in Italia, moltiplicando il numero di donne residenti alla prevalenza di fumo fra le donne. Nel confronto dell'abitudine al fumo fra regioni, vengono invece utilizzate le "prevalenze standardizzate per età", che non risentono delle diverse strutture per età delle popolazioni regionali. Accade infatti che l'abitudine al fumo, come altri stili di vita possa variare con l'età e poichè la composizione per età (ovvero la quota di giovani e meno giovani) può variare notevolmente nelle varie regioni, un confronto regionale con le "prevalenze grezze" (non standardizzate per età) potrebbe mostrare differenze nella diffusione di questa abitudine legate solo alla diversa struttura per età delle popolazioni. Le "prevalenze standardizzate per età" di una specifica regione restituiscono un valore "fittizio" ovvero la percentuale di fumatori che in quella regione si otterrebbe qualora la composizione per età fosse quella di una popolazione scelta come standard (e uguale fra tutte le regioni). In tal modo il confronto fra regioni non risente più delle diverse strutture per età, perché si assume che le regioni abbiano tutte la composizione per età della popolazione standard. Essendo la "prevalenza standardizzata per età" un valore "fittizio" non dà conto della reale dimensione del fenomeno in quella regione ma è necessario usarla quando si vogliono fare confronti fra regioni. La popolazione scelta come standard è la popolazione italiana al 1/1/2015 per PASSI e al 1/1/2016 per PASSI d'Argento.

Direttivo AIRTUM e AIRTUM Working Group

segreteria.airtum@inferenze.it

I Registri Tumori in Italia

I registri tumori di popolazione sono strutture impegnate nella raccolta di informazioni sui malati di cancro residenti in un determinato territorio. Sono necessari perché in nessuna struttura ospedaliera italiana, pubblica o privata, c'è l'obbligo di archiviare i dati relativi alla diagnosi e alla cura dei tumori. Se si vuole sorvegliare l'andamento della patologia oncologica occorre quindi che qualcuno si assuma il compito di andare a ricercare attivamente le informazioni, le codifichi, le archivi e le renda disponibili per studi e ricerche. I registri tumori italiani si sono assunti questo compito.

I Registri Tumori sono nati in Italia alla fine degli anni '60, sulla scia di precedenti esperienze a livello internazionale e si sono sviluppati nel nostro Paese per iniziativa di singoli gruppi di ricerca. Lo scopo era di fornire dati utili per la valutazione del rischio oncologico e dell'impatto delle strategie di prevenzione e cura e per sostenere l'attività di ricerca e di governo attraverso la produzione di dati rappresentativi di tutti i tipi di tumore insorgenti nel territorio di competenza.

Nel 1996 è stata costituita l'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM; www.registri-tumori.it), Associazione scientifica con il compito di promuovere, coordinare e sostenere l'attività di registrazione dei tumori in Italia. Tutti i Registri tumori accreditati presso AIRTUM hanno dimostrato di seguire procedure operative in accordo con le regole di registrazione e gli standard qualitativi richiesti a livello internazionale.

Attualmente la rete dei Registri tumori dell'AIRTUM è costituita da 50 Registri di popolazione e 7 Registri specializzati accreditati, che sorvegliano complessivamente il 70% della popolazione italiana. Altri Registri hanno già avviato le attività di registrazione, soprattutto nelle aree del Centro Italia (Figura 76).

La rete dei Registri tumori italiani ha organizzato i suoi dati in una *banca dati nazionale*, contenente dati di oltre tre milioni di malati di tumore e oltre un milione di deceduti per tumore. La banca dati è consultabile attraverso una piattaforma d'interrogazione e analisi interattiva dei dati dei Registri (ITACAN) e produce report annuali di approfondimento sui dati epidemiologici salienti relativi alla diffusione del cancro in Italia, anche attraverso collaborazione con altre Associazioni scientifiche, prima di tutto con AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica).

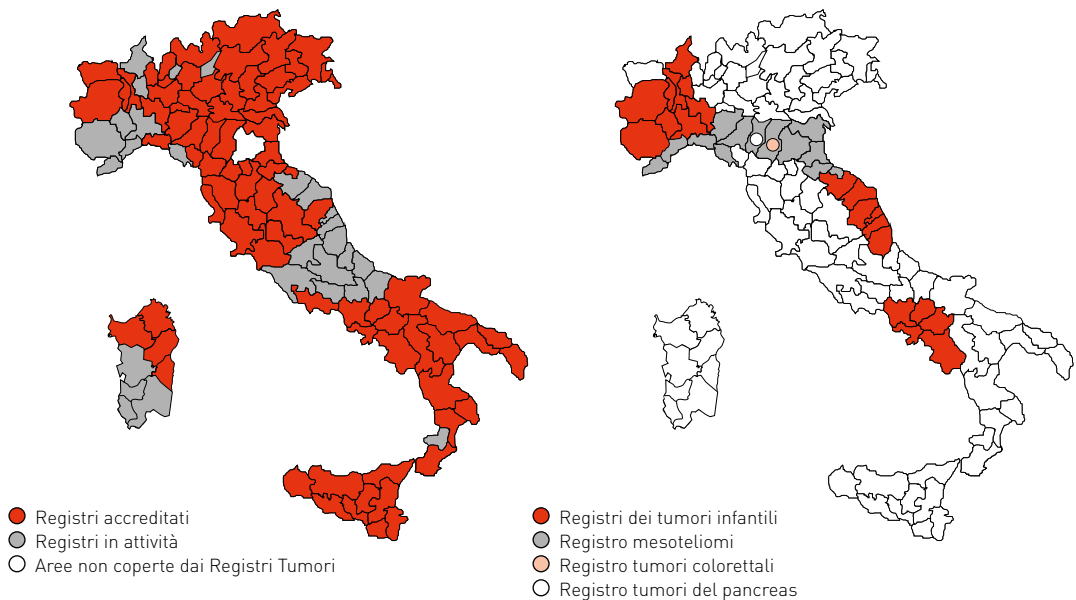


FIGURA 76. I Registri Tumori in Italia

I dati prodotti dai RT servono per l'epidemiologia descrittiva (costituzione di banche dati e divulgazione dati), valutazione di impatto degli screening oncologici, programmazione sanitaria (pianificazione di interventi), epidemiologia clinica (supporto alla ricerca) ed epidemiologia ambientale (valutazione del rischio).

Note relative ai metodi impiegati

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

Qual è il rischio di ammalarsi di tumore?

Il rischio cumulativo di ammalarsi è stato calcolato sulla base dei tassi di incidenza età-specifici fino a 84 anni, da 0 a 49 anni, da 50 a 69 anni e da 70 a 74 anni del Pool AIRTUM 2010-2015. $\text{Rischio cumulativo} = 1 - e^{-H \cdot \sum T_i / K}$ in cui T_i = tasso specifico per età; H = ampiezza delle classi d'età; Σ = sommatoria per classi d'età; K = solitamente 100.000.

Quanti nuovi tumori saranno diagnosticati in Italia nel 2019? Stime regionali

Le stime di incidenza per l'anno 2019 sono state prodotte applicando i tassi età, sesso, sede e area specifici del Pool AIRTUM, proiettati al 2019, alla popolazione italiana residente nell'anno 2019, prevista dall'ISTAT (ipotesi centrale – www.demo.istat.it). La proiezione dei tassi 2010-2015 al 2019 è stata ottenuta moltiplicando i tassi di incidenza età e area geografica specifici per il relativo coefficiente di cambiamento percentuale medio annuo (APC) per il periodo 2003-2014 (o l'intervallo più recente nel caso si sia verificato un cambiamento di tendenza), con livello di dettaglio di sede, sesso, macro-fascia di età.

Quali sono i tumori più frequenti?

L'incidenza proporzionale, totale e per gruppi di età è stata calcolata sulla base della casistica incidente nel Pool AIRTUM nel periodo 2010-2015, come rapporto tra il numero di casi relativi ad una specifica sede sul totale dei tumori diagnosticati (esclusi i carcinomi della cute), separatamente per uomini e donne.

Decessi ISTAT per tumore in Italia nel 2016

Sono stati considerati i dati nazionali relativi al numero di decessi osservati nell'anno 2016. Queste informazioni sono prodotte e distribuite dall'Istituto Nazionale di Statistica (<http://www.istat.it/it/archivio>).

Qual è la sopravvivenza dei pazienti con tumore e come cambia a distanza dalla diagnosi?

La sopravvivenza netta è calcolata sulla casistica del Pool AIRTUM diagnosticata nel periodo 2005-09, con informazioni sullo stato in vita aggiornate al 31/12/2014 (AIRTUM WG. I tumori in Italia, rapporto 2016: Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2017; 41 (2):Suppl.) La sopravvivenza netta è stata calcolata applicando il metodo di Pohar Perme. Questo metodo stima la sopravvivenza netta pesando ciascuna osservazione per l'inverso della sua sopravvivenza attesa. In questo studio le stime della sopravvivenza attesa sono basate sulle tavole di mortalità ISTAT specifiche per Provincia in cui opera il registro, stratificate per età, sesso e anno di calendario (www.demo.istat.it). I confronti con i periodi precedenti sono stati selezionati dai rapporti AIRTUM precedentemente pubblicati (Rosso S, et al. Sopravvivenza dei casi di tumore in Italia negli anni Novanta: i dati dei Registri Tumori. *Epidemiol Prev* 2001; 25 (3):Suppl. 1; AIRTUM WG. I tumori in Italia, rapporto 2007: Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2007; 31 (1):Suppl. 1; AIRTUM WG. I tumori in Italia, rapporto 2011: Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2011; 26 (5-6):Suppl. 1).

Dati di prevalenza

Sono riportati i dati pubblicati nell'articolo Guzzinati S, Virdone S, De Angelis R, Panato C, Buzzoni C, Capocaccia R, et al. *Characteristics of people living in Italy after a cancer diagnosis in 2010 and projections to 2020*. *BMC Cancer*. 2018 Feb 9;18(1):169. doi: 10.1186/s12885-018-4053-y. e nella monografia AIRTUM 2014 (AIRTUM WG. *Prevalenza e guarigione da tumore in Italia, rapporto 2014*. *Epidemiol Prev* 2015; 38 (6) Suppl. 1:1-144). Con il termine prevalenza si identificano gli individui di una popolazione

che in un dato istante presentano la malattia di interesse. La prevalenza è solitamente espressa come la proporzione di soggetti “malati” sulla popolazione residente nell’area indagata a una certa data. La prevalenza, basata sui dati dei Registri Tumori, è calcolata conteggiando tutti i casi incidenti dall’anno di inizio dell’attività di registrazione, vivi al 1° gennaio 2010. È stata stimata la prevalenza negli anni successivi sulla base della variazione media annua osservata nel periodo più recente.

Gli andamenti temporali

Sono riportati i tassi standardizzati sulla nuova popolazione europea relativi alla casistica AIRTUM incidente nel periodo 2003-2014 e ai decessi occorsi nella medesima area nello stesso periodo. I cambiamenti sono indicati come in riduzione o in aumento se presente nel periodo un APC significativamente diverso da 0. Nell’ambito del periodo sono stati ricercati punti di cambiamento del trend con un’analisi join-point, questo spiega la presenza di più segni di andamento nello stesso periodo.

Popolazione standard europea

Nella presente monografia per il calcolo dei tassi standardizzati di incidenza e mortalità è stata utilizzata la nuova popolazione standard europea (Eurostat 2013, <http://ec.europa.eu/eurostat/documents/3859598/5926869/KS-RA13-028-EN.PDF/e713fa79-1add-44e8-b23d-5e-8fa09b3f8f>), nella quale la popolazione in età avanzata è più rappresentata rispetto a quanto non fosse nella popolazione standard europea; la nuova popolazione standard europea è quindi più vicina alla reale distribuzione per età osservata in Italia oggi.

Confronti geografici nazionali

Sono confrontati i tassi di incidenza standardizzati sulla nuova popolazione europea relativi alla casistica del Pool AIRTUM 2010-2014 specifici per sede e per il totale dei tumori. I tassi sono standardizzati con metodo diretto sulla popolazione nuova europea, al fine di eliminare l’effetto della diversa proporzione di anziani nelle varie aree. Sono state confrontate la sopravvivenza relativa (*AIRTUM WG. I tumori in Italia, rapporto 2016: Sopravvivenza*. Epidemiol Prev 2017; 41(2) Suppl.) e la prevalenza completa (*AIRTUM WG. Prevalenza e guarigione da tumore in Italia, rapporto 2014*. Epidemiol Prev 2015; 38 (6) Suppl. 1:1-144).

La rete dei registri tumori AIRTUM

Registri generali

REGISTRO TUMORI DELLA REGIONE VALLE D'AOSTA

Dipartimento di Prevenzione Azienda USL Valle d'Aosta
Loc. Amerique 7/L Quart (AO) 11020
tel: +39 0165 774626 - fax: +39 0165 774698 cell:
335/1856574
e-mail: registrotumori@ausl.vda.it,
mcastelli@ausl.vda.it
*Maurizio Castelli, Salvatore Bongiorno, Tania D'Herin,
Serena Maria Curti, Pasquale Beltempo.*

REGISTRO TUMORI PIEMONTE

AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
Centro di Riferimento per l'Epidemiologia
e la Prevenzione Oncologica (CPO) Piemonte
Via Cavour 31, 10123 Torino
tel: +39 011 6333701 - fax: +39 011 6333576
e-mail: stefano.rosso@cpo.it
sito internet: www.cpo.it

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

REGISTRI REGIONE LOMBARDIA REGISTRO TUMORI DELL'ATS DELL'INSUBRIA

U.O.C. Epidemiologia - ATS Insubria
Via O.Rossi, 9 - 21100 Varese
tel: +39 0332 277551-548-700
e-mail: pisanis@ats-insubria.it,
registri@pec.ats-insubria.it

*Salvatore Pisani, Maria Gambino, Elena Ravaioli, Lorena
Balconi, Mariangela Corti, Lucia Robustelli Test, Vittoria
Visconti, Fabio Sarro, Patrizia Cattaneo.*

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

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI VARESE (1976-2012)

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Via
Venezian 1, 20133 Milano
tel: +39 02 23902501 - fax: +39 02 23902762
e-mail: giovanna.tagliabue@istitutotumori.mi.it

*Giovanna Tagliabue, Paolo Contiero, Andrea Tittarelli,
Sabrina Fabiano, Giulio Barigelletti, Anna Maghini, Anna
D'Agostino, Alessandro Borgini, Martina Bertoldi, Carlo
Modonesi.*

REGISTRI REGIONE LOMBARDIA REGISTRO TUMORI DELL'ATS DELLA MONTAGNA

Struttura di Epidemiologia
Via Nazario Sauro 38, 23100 Sondrio
tel: +39 0342 555882 - fax: +39 0342 555859
e-mail: ac.fanetti@ats-montagna.it

Anna Clara Fanetti, Ivan Cometti, Gianfabrizio Ferrari

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI PAVIA

Osservatorio epidemiologico e governo della
domanda Dipartimento delle cure primarie ATS di Pavia
Viale Indipendenza 3, 27100 Pavia
tel: +39 0382 431268

e-mail: registrotumori_pavia@ats-pavia.it,
lorenza_boschetti@ats-pavia.it

Lorenza Boschetti, Pietro Perotti*, Simona Migliazza*,
Elena Reggiani*, Anna Verri §, Giovanna Tagliabue^, Paolo
Contiero^.*

** personale ATS di Pavia*

§ convenzione con Università di Pavia

*^ consulenti in convenzione dipendenti della Fondazione IRCCS
Istituto Nazionale dei Tumori di Milano.*

Si ringraziano i Consulenti e i loro collaboratori,
gli Ospedali, le Case di cura, i medici di medicina
generale e i Comuni della Provincia per la preziosa
collaborazione.

REGISTRI REGIONE LOMBARDIA REGISTRO TUMORI DELL'ATS BRIANZA

UOC Epidemiologia - ATS della Brianza
Viale Elvezia 2, 20900 Monza (MB)
tel: +39 039 2384068 - fax: +39 039 2384330
e-mail: luca.cavalieridoro@ats-brianza.it,
uo.epid@ats-brianza.it

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

Si ringraziano la Regione Lombardia, la Direzione
Strategica Aziendale, le strutture di ricovero pubbliche
e private, i Servizi di Anatomia Patologica e gli
Operatori Sanitari per la collaborazione all'attività del
Registro Tumori.

REGISTRI REGIONE LOMBARDIA REGISTRO TUMORI DELL'ATS DI MILANO

UOC Unità di Epidemiologia
Agenzia per la Tutela della Salute
della Città Metropolitana di Milano
Corso Italia 19, 20122 Milano
tel: +39 02 85782100 - fax: +39 02 85782128
e-mail: registrotumori@ats-milano.it,
agrusso@ats-milano.it

Antonio Giampiero Russo, Anita Andreano, Rosalba DiStefano, Simona Ghilardi, Roberta Merlo, Maria Quattrocchi, Mariateresa Vighi.

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

REGISTRO TUMORI VALPADANA (Provincia di Mantova e Cremona)

ATS VAL PADANA con sede legale a Mantova
Via Dei Toscani, 1 46100 Mantova
tel: 0376-334504- fax: 0376-334207
e-mail: registro.tumori@ats-valpadana.it
www.ats-valpadana

Paolo Ricci, Luciana Gatti, Erica Giacomazzi, Linda Guarda, Paola Ballotari.

REGISTRI REGIONE LOMBARDIA REGISTRO TUMORI DELLA ATS DI BRESCIA

U.O. Epidemiologia ATS di Brescia
Viale Duca degli Abruzzi, 15 - 25124 Brescia tel: +39 030 3839334/8009
e-mail: registro.tumori@ats-brescia.it,
michele.magoni@ats-brescia.it

Michele Magoni, Cinzia Gasparotti, Ornella Salvi, Maria Puleio, Claudia Gerevini, Anna Boldrini, Roberto Festa.

REGISTRI REGIONE LOMBARDIA REGISTRO TUMORI DELLA ATS DI BERGAMO

Servizio Epidemiologico Aziendale
ATS di Bergamo
Via Galliccioli, 4 - 24121 Bergamo
tel: +39 035 385190 - fax: 035 385304
e-mail: registro.tumori@ats-bg.it,
giuseppe.sampietro@ats-bg.it

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

REGISTRO TUMORI DEL FRIULI VENEZIA GIULIA

Azienda Regionale di Coordinamento
della Salute - ARCS
c/o SOC Epidemiologia Oncologica
IRCCS Centro di Riferimento Oncologico
Via F. Gallini, 2
33081 Aviano
tel: +39 0434 659354 - fax: +39 0434 659231
e-mail: epidemiology@cro.it

Diego Serraino, Tiziana Angelin, Ettore Bidoli, Elena Clagnan, Luigino Dal Maso, Emilia De Santis, Stefania Del Zotto, Ornella Forgiarini, Michele Gobbato, Elisa Michelasio, Pierantonio Romor, Federica Toffolutti, Loris Zanier.

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI TRENTO

Servizio Epidemiologia Clinica e Valutativa, Azienda provinciale per i servizi sanitari Centro per i servizi sanitari

Viale Verona, 38123 Trento
tel: +39 0461 904638 - fax: +39 0461 904645
e-mail: silvano.piffer@apss.tn.it

Silvano Piffer, Roberto Rizzello, Lucia Bombarda, Maria Gentilini, Mariangela Pedron, Franca Casagrande.

REGISTRO TUMORI DELL'ALTO ADIGE

Servizio di anatomia e istologia patologica,
Ospedale di Bolzano
Via del Ronco 3 39100 Bolzano
tel: +39 0471 907150 - fax: +39 0471 907144
e-mail: regtum@sabes.it
guido.mazzoleni@sabes.it

Guido Mazzoleni, Andreas Bulatko, Elena Devigili, Fabio Vittadello, Paolo Vian, Bruno Genetti, Birgit Tschugguel, Elena De Valiere

REGISTRO TUMORI DEL VENETO

UOC SER - Sistema Epidemiologico Regionale e Registri
Azienda Zero
Passaggio Gaudenzio 1, 35131 Padova
tel: +39 049 8778130 - fax: +39 049 8778147
e-mail: massimo.rugge@unipd.it,
registro.tumori@azero.veneto.it
www.registrotumoriveneto.it

Massimo Rugge, Maddalena Baracco, Susanna Baracco, Emanuela Bovo, Cristiana Busato, Eva Carpin, Enrico Chinellato, Antonella Dal Cin, Anna Rita Fiore, Alessandra Greco, Stefano Guzzinati, Giancarla Martin, Laura Memo, Daniele Monetti, Silvia Rizzato, Alberto Rosano, Carmen Stocco, Sara Zamberlan, Manuel Zorzi.

REGISTRO TUMORI REGIONE LIGURIA

Epidemiologia Clinica
IRCCS Ospedale Policlinico San Martino
Genova
Largo Rosanna Benzi 10, 16132 Genova
tel: +39 010 5558-449/573/326
fax: +39 010 5558-302
e-mail: rosa.filiberti@hsanmartino.it

Rosa Angela Filiberti, Claudia Casella, Maria Vittoria Cesesia, Roberta Cogno, Enza Marani, Antonella Puppo.

Si ringraziano le aziende sanitarie ospedaliere, le ASL liguri (in particolare quelle della Provincia di Genova) e tutti i dirigenti sanitari (direzioni sanitarie, reparti di cura, anatomie patologiche, radioterapie, ecc.) che hanno interagito con l'RTRL per consentire e agevolare la rilevazione degli operatori. Si ringrazia

A.Li.Sa. (l'Azienda Sanitaria della Regione Liguria) per aver messo a disposizione i principali sistemi informativi regionali; un ringraziamento, infine, alle amministrazioni dei Comuni liguri per la loro collaborazione nel follow-up dei casi.

REGISTRO TUMORI PIACENZA

UOC Epidemiologia e Promozione della Salute
Dipartimento di Sanità Pubblica
Piazzale Milano 2, 29121 Piacenza
tel: +39 0523-317905; fax: +39 0523-317943
e-mail: epidemiologiapc@ausl.pc.it

Giorgio Chiaranda, Pietro Seghini, Rita Prazzoli, Fabio Faccini.

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI PARMA

UO Oncologia, Dipartimento di medicina 1
c/o Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma
Via Abbeveratoia 4, 43100 Parma
tel: +39 0521 702894/702660
fax: +39 0521 995448
e-mail: michiara@ao.pr.it

Maria Michiara, Paolo Sgargi, Ilaria Fontanili, Francesco Bozzani, Antonino Musolino.

Si ringraziano il professor Enrico Maria Silini, direttore dell'Istituto di Anatomia Patologica Università di Parma, il dottor Alberto Tardini responsabile del Laboratorio CERB di Parma, il dottor Fabio Maradini Laboratorio di Citologia Azienda USL Parma, la dott.ssa Dina Gnappi Ufficio Mobilità Sanitaria Azienda USL Parma, la dott.ssa Donatella Bacchieri Servizio Controllo di Gestione Azienda Ospedaliera di Parma, la dott.ssa Nicoletta Piazza, il dott. Claudio Fattibene, il dott. Luigi Lombardozi responsabili screening delle neoplasie della mammella, colon e cervice Azienda USL Parma, la dott.ssa Giovanna Pescarenico oncologa Azienda USL di Parma.

REGISTRO TUMORI REGGIO

Servizio di Epidemiologia, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia
Via Amendola, 2, 42100 Reggio nell'Emilia (RE)
tel: +39 0522 335303 - fax: +39 0522 335460
e-mail: mangone.lucia@ausl.re.it

Lucia Mangone, Massimo Vicentini, Annamaria Pezzarossi, Francesca Ferrari, Francesca Roncaglia, Barbara Braghiroli, Isabella Bisceglia, Pamela Mancuso.

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

REGISTRO TUMORI DI MODENA

c/o Dipartimento di Sanità Pubblica,
Servizio Epidemiologia e Comunicazione
del rischio
Strada Martiniana 21,
41126 Baggiovara (Modena)
tel: +39 059 3963480 - fax: +39 059 3963729
e-mail: rtmodena@ausl.mo.it
www.ausl.mo.it/dsp/rtmodena

Bianca Caruso, Giuliano Carrozzi, Katia Valla, Claudia Cirilli, Vincenzo Amendola.

REGISTRO TUMORI DELLA ROMAGNA SEDE DI FERRARA

Dipartimento di Sanità Pubblica
Azienda USL Ferrara
Corso Giovecca 203 area 7 piano II,
44121 Ferrara
tel: +39 0532 455513/238627
fax: +39 0532 235375
e-mail frs@unife.it; rtm@unife.it

Stefano Ferretti, Elena Migliari, Nada Carletti.

Si ringraziano per la collaborazione e il sostegno ricevuti, la Regione Emilia Romagna, l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, l'Azienda USL di Ferrara, l'Università di Ferrara e tutti i colleghi che a vario titolo contribuiscono all'attività del Registro Tumori.

REGISTRO TUMORI DELLA ROMAGNA

Registro Tumori della Romagna
IRCSS Istituto scientifico Romagnolo
per lo Studio e la Cura dei Tumori (I.R.S.T.)
Via P. Maroncelli 40/42, 47014 Meldola (FC)
tel: +39 0543 739450 - fax: +39 0543 739459
e-mail: fabio.falcini@irst.emr.it,
rtromagna@irst.emr.it

Fabio Falcini, Americo Colamartini, Lauro Bucchi, Stefania Giorgetti, Orietta Giuliani, Monica Palumbo, Rosa Vattiato, Alessandra Ravaoli, Silvia Mancini, Crocetti Emanuele, Flavia Baldacchini, Mila Ravegnani, Benedetta Vitali, Chiara Balducci, Licia Caprara, Chiara Tonelli.

REGISTRO TUMORI TOSCANO

Istituto per lo Studio, la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO) SS Registri Tumori, SC Epidemiologia Clinica e di Supporto al Governo Clinico
Via Cosimo il Vecchio 2, 50139 Firenze
e-mail: a.caldarella@ispro.toscana.it

Adele Caldarella, Anna Maria Badiali, Giulia Bertini, Valentina Cacciarini, Marco Ceroti, Antonella Corbinelli, Enrica Fornai, Teresa Intriери, Gianfranco Manneschi, Annalisa Roselli, Donatella Zagni, Marco Zappa.

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI MACERATA

Scuola di Bioscienze e Medicina Veterinaria,
Università di Camerino
Via Gentile III da Varano, - 62032 Camerino (MC)
tel: +39 0737 402403 - fax: +39 0737 402403
e-mail: susanna.vitarelli@unicam.it
www.unicam.it/tumori

Susanna Vitarelli, Sonia Manasse, Marta Mazzarini.

REGISTRO TUMORI UMBRIA

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di
sanità pubblica, Università degli Studi di Perugia
Piazza Lucio Severi 1, 06100 Perugia
tel: +39 075 5858033
fax: +39 075 5858420
e-mail : fabrizio.stracci@unipg.it
https://www.rtop.unipg.it/

Fabrizio Stracci, Fortunato Bianconi, Silvia Leite, Chiara Lupi, Anna Maria Petrinelli, Giuseppe Michele Masanotti.

REGISTRO TUMORI DI POPOLAZIONE DELLA PROVINCIA DI LATINA

c/o dipartimento di Prevenzione, UOC Prevenzione
Attiva, AUSL Latina
Centro direzionale Latina Fiori
Viale Le Corbusier, 04100 Latina
tel: +39 0773 6553437 - fax: +39 0773 6553499 -
cell.3280414241
e-mail: registrotumori@ausl.latina.it,
s.iacovacci@ausl.latina.it

Silvia Iacovacci, Simonetta Curatella, Fausta Manzan, Sandra Rivas, Beata Otto con la collaborazione di Susanna Busco, Ivan Rashid, Maurilio Natali, Walter Battisti, Isabella Sperduti, Francesca Calabretta

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI VITERBO

UOC PreSAL - Dipartimento di Prevenzione ASL
Viterbo
c/o Cittadella della Salute
Via E. Fermi 15, 01100 Viterbo.
tel: +39 0761 236710 - 0761 236714
e-mail: registro.tumori@asl.vt.it

Angelita Brustolin, Ivan Rashid, Simonetta Beggiato, Caterina Oriente ed Anna Capati

REGISTRO TUMORI NAPOLI 1 CENTRO

c/o Dipartimento di Prevenzione
UOC Epidemiologia e Prevenzione e Registro Tumori
Via Comunale del Principe 13/a 80145 Napoli
tel: 081 2547321/7331/7300
e-mail: registrotumori@aslnapoli1centro.it;
dir.sep@aslnapoli1centro.it

Rosanna Ortolani, Valentina Cozza, Emiliana Sellitto, Lucia De Coppi, Veronica Cisonni, Antonio Penna.

REGISTRO TUMORI NAPOLI 2 NORD

c/o Dipartimento di Prevenzione
UOC Epidemiologia e Prevenzione ASL NA2 NORD
Via Nicola Amore 2, 80020, Casavatore (NA)
tel: +39 081/18840113/477
e-mail giancarlo.dorsi@aslnapoli2nord.it;
registrotumori@aslnapoli2nord.it;
registro.tumori@pec.aslnapoli2nord.it

Giancarlo D'Orsi, Marco Principato, Lucio Sanniola, Gaetano Bosso, Francesco Esposito, Raffaella Pirozzi, Antonella Punzo

REGISTRO TUMORI ASL NAPOLI 3 SUD

UOSD - Dipartimento di Prevenzione
Piazza San Giovanni, 80031 Brusciano (NA)
tel: +39 081 3174243/3174244/5190505
fax: +39 081 5190505
e-mail: mariofusco2@virgilio.it;
registrotumori@aslnapoli3sud.it
skype: mario.fusco57

Mario Fusco, Caterina Bellatalla, Maddalena Di Buono, Maria Fusco, Margherita Panico, Carmela Perrotta, Valerio Ciullo, Maria Francesca Vitale.

REGISTRO TUMORI DI AVELLINO

C/O ASL Avellino - Dipartimento di Prevenzione
U.O.C. SEP e Registro Tumori
Via Circumvallazione, 77, 83100 Avellino
tel: +39 0825 292671
e-mail: registrotumori@aslavellino.it

Gaetano Morrone, Donatella Camerlengo, Carmela Matarazzo, Mafalda Adda, Lydia Bodgadic, Elisa Iervolino.

REGISTRO TUMORI ASL DI BENEVENTO

Via Mascellaro 1, 82100 Benevento
tel: +39 0824 308354 - fax: +39 0824 308356
e-mail: dp.sep@aslbenevento1.it;
pec:dp.sep@pec.aslbenevento1.it;
registro.tumori@aslbenevento1.it
www.registrotumorbenevento.it

Annarita Citarella, Ermelinda Zollo

REGISTRO TUMORI ASL DI CASERTA

Unità Operativa Complessa "Monitoraggio
Rischio Ambientale e Registro Tumori"
Via P. Harris 79 c/o Palazzo della Salute, 81100
Caserta (CE)
tel: 0823 445933 - 445036 - fax: 0823 445953
e-mail: a.dargenzio@iol.it;
registrotumori@pec.aslcaserta.it

Angelo D'Argenzio, Maria Claudia Mendes Pererira Da Silva, Emma Perrotta, Mariastella D'Abronzio, Maria Teresa Pesce, Alessandra Sessa, Domenico De Francesco, Vincenzo Menditto.

REGISTRO TUMORI DI POPOLAZIONE DELLA ASL DI SALERNO

Via F. Ricco, n.50 - 84014 Nocera Inferiore (SA)
tel. 081 9212215
e-mail: registrotumori@aslsalerno.it

Umberto Scala, Rossella Cavallo, Clorinda Lombardo, Ida Anna Alfano, Loredana Annunziato, Assunta Ferrante, Arturo Iannelli

REGISTRO TUMORI ASL BARI-SEZIONE PROVINCIALE DEL REGISTRO TUMORI ASL DI BARI

Lungomare Starita n.6 - 70132 Bari
tel. +39 080 5842493
e-mail: enrico.caputo@asl.bari.it

Enrico Caputo, Deborah Fracchiolla, Carmen Perrone, Davide Gulino

REGISTRO TUMORI ASL BAT (Barletta - Andria - Trani)

Sezione del Registro Tumori Puglia
UO Epidemiologia e Statistica
Piazza Principe Umberto 1, 76121 Barletta
tel: +39 0883 577329 - fax: +39 0883 577288
e-mail:enzo.coviello@alice.it

Enzo Coviello, Francesco Cuccaro, Angela Calabrese, Angela Pinto, Grazia Cannone, Maria Elena Vitali.

REGISTRO TUMORI ASL BRINDISI

Sezione del Registro Tumori Puglia
U.O. Statistica ed Epidemiologia
Piazza Antonino Di Summa, 72100 Brindisi
tel: +39 0831 510021
e-mail: antoninoardizzone@asl.brindisi.it

Antonino Ardizzone, Giuseppe Spagnolo, Maria Carmela Pagliara, Lucia Elena De Lorenzis, Fernanda Lucia Lotti, Emma Cozzi.

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI FOGGIA

Sezione Asl Foggia del Registro Tumori Puglia
S.C. di Statistica ed Epidemiologia Asl Foggia
c/o P.O. "Teresa Masselli-Mascia" San Severo
Viale 2 Giugno, 264 - 71016 San Severo (FG)
tel./fax: +39 088 2200436
e-mail: registrotumori@provinciafoggia@gmail.com;
f.palma@aslfkg.it

Fernando Palma, Carla Cataneo, Filomena Rosalia De Santis, Marina Laura Liguori, Maria Marinelli.

Per il fondamentale apporto alle attività del Registro Tumori della Provincia di Foggia si ringraziano: il Centro di Coordinamento del Registro Tumori Puglia; la LILT (Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori), Sezione Provinciale di Foggia; i Direttori, gli Archivistici e tutto il Personale delle Strutture Ospedaliere Provinciali (IRCCS Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza" San Giovanni Rotondo; AOU "Ospedali Riuniti" Foggia; P.O. di Cerignola, Lucera, Manfredonia, San Severo; Case di Cura della Provincia di Foggia); i Medici di Medicina Generale, i Pediatri di Libera Scelta; Tutti coloro che collaborano costantemente e volontariamente.

REGISTRO ASL DELLA PROVINCIA DI LECCE SEZIONE REGISTRO TUMORI PUGLIA

presso Polo Oncologico "Vito Fazzi"
Piazza Muratore, Lecce
tel: +39 0832 335104 - fax: +39 0832 661917
e-mail: rtle@ausl.le.it, uose@ausl.le.it

Fabrizio Quarta, Anna Melcarne, Maria Grazia Golizia, Costanza Arciprete, Maria Pia Trisolini, Giovanna Dimitri, Emanuela Civino.

REGISTRO TUMORI DI TARANTO

Sezione del Registro Tumori Puglia
ASL Taranto S.C. Statistica Epidemiologia
Settore Registro Tumori
Viale Virgilio 31, 74121 Taranto
tel: +39 099 7786775 - +39 099 4585112
e mail: registrotumori@asl.taranto.it.
sante.minerba@asl.taranto.it

Sante Minerba, Antonia Mincuzzi, Simona Carone, Margherita Tanzarella, Claudia Galluzzo, Antonella Bruni.

REGISTRO TUMORI BASILICATA IRCCS CROB

UOC Registro Tumori Regionale, Epidemiologia Clinica e Biostatistica e Registro Tumori
Via Padre Pio 1, 85028 Rionero in Vulture (PZ)
tel: +39 0972 726720
e-mail: rocco.galasso@crob.it,
r.galasso@alice.it

Rocco Galasso, Luciana Del Riccio, Donato Napolitano.

REGISTRO TUMORI DELL'ASP DI CATANZARO

ASP di Catanzaro, Servizio di Epidemiologia e Statistica Sanitaria
Via Aciri n 24, 88100 Catanzaro
tel: +39 0961 7333502/-3525/-3504
fax: 0961 7333503
e-mail: epidemiologia@libero.it

Antonella Sutura Sardo, Antonella Sia, Santo Scalzi, Filomena Mancusi, Anna Maria Lavecchia, Pierina Mancuso, Vincenzo Nocera, Stefania Del Duca, Raimondo De Nardo.

REGISTRO TUMORI COSENZA E CROTONE

Unità Operativa Screening Oncologici- Registro Tumori
Via Calabria snc, 87100 Cosenza
tel: +39 0984 8933521, +39 0984 8933522
e-mail: annagiorno@virgilio.it
Anna Giorno, Loredana Berardelli
Via Saffo 37, 88900 Crotone
Tel : +39 0962 924030
e-mail : registrotumori@asp.crotone.it
registrotumori@pec.asp.crotone.it

Carmine La Greca, Marinella Commarà, Raffaella Mattace, Raffaele Murgi

REGISTRO TUMORI ASP REGGIO CALABRIA

Staff Direzione Generale ASP RC
c/o Presidio Ospedaliero
Contrada Verga , 89044 Locri (RC)
tel: +39 0964 399360
tel: +39 0964399083

e-mail: registrotumoriasprc@gmail.com,
registrotumori.asprc@certificatamail.it

Santa Valenti Clemente, Romina Vincenzi.

REGISTRO TUMORI INTEGRATO CATANIA-MESSINA-ENNA

Policlinico Universitario di Catania
Via Santa Sofia 87, 95123 Catania
tel/fax: +39 095 3782110
e-mail: segreteria@registrotumoriintegrato.it,
sciacca@unic.it - tsciacca42@gmail.com

Salvatore Sciacca, Salvatore Sciacchitano, Melchiorre Fidelbo, Giovanni Benedetto, Laura Maria Rita Calabretta, Anna Maria Caruso, Alessia Anna Di Prima, Paolo Fidelbo, Antonella Ippolito, Eleonora Irato, Anna Leone, Fiorella Paderni, Paola Nunzia Rita Pesce, Alessandra Savasta, Carlo Giacomo Sciacchitano, Antonietta Alfia Maria Torrisi, Andrea Benedetto, Antonina Torrisi, Massimo Varvarà, Carmelo Viscosi, Sebastiano Pollina Addario.

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

REGISTRO TUMORI DI PALERMO E PROVINCIA

UOC Epidemiologia Clinica con Registro Tumori di Palermo e Provincia
Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile "G. D'Alessandro"
Via Del Vespro 133, 90127 Palermo

tel: +39 091-6553687-31
e-mail: registrotumoripalermo@unipa.it;
francesco.vitale@unipa.it

Francesco Vitale, Rosanna Cusimano, Walter Mazzucco, Adele Traina, Rosalba Amodio, Rita Mannino, Barbara Ravazzolo, Maria Angela Brucculeri, Alessandro Costa, Maurizio Zarcone, Raffaella Sunseri, Giovanni Bucalo, Sergio Mazzola, Rosalba Staiti, Rosalia Maria Valenti, Giorgio Graziano.*

*UOC Sanità Pubblica Epidemiologia e Medicina Preventiva - Dipartimento di Prevenzione della Azienda Sanitaria Provinciale di Palermo

REGISTRO TUMORI DELLE PROVINCE DI RAGUSA E CALTANISSETTA

Azienda Sanitaria Provinciale (ASP) Ragusa
Via Roma 214 , 97100 Ragusa
tel: +39 0932/234191/234192/234197
e-mail: registrotumori@asp.rg.it

Rosario Tumino, Giuseppe Cascone, Antonina Cali, Ausilia Sferrazza, Eugenia Spata, Graziella Frasca, Maria Concetta Giurdanella, Caterina Martorana, Gabriele Morana, Carmela Nicita, Patrizia Concetta Rollo, Maria Grazia Ruggeri, Giovanna Spata, Antonella Usticano, Stefania Vacirca.

REGISTRO TUMORI DI SIRACUSA

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

Anselmo Madeddu, Maria Lia Contrino, Francesco Tisano, Salvatore Sciacca, Ylenia Dinaro, Angela Muni, Margherita Mizzi, Paoletta Aletta, Antonino Colanino Ziino, Francesca Bella, Luisella Rossitto, Marine Castaing.

REGISTRO TUMORI DELLE PROVINCE DI TRAPANI e AGRIGENTO

C/O Dipartimento di Prevenzione ASP Trapani
Via Ammiraglio Staiti 95, 91100 Trapani
tel: +39 0923 543021 - fax: +39 0923 26363
e-mail: registrotumori@asptrapani.it;
candelag@inwind.it

Giuseppa Candela, Tiziana Scuderi, Antonio Fazzino

REGISTRO TUMORI DI NUORO

UO Registro Tumori di Nuoro,
ATS-Sardegna/ASSL-Nuoro-ASSL-Lanusei
Via Trieste 80, 08100 Nuoro
tel: + 39 0784 240843/0784 240811
e-mail: epiprosal.nuoro@atssardegna.it
mario.usala@atssardegna.it

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

REGISTRO TUMORI DI SASSARI

Dipartimento di Prevenzione ASSL Sassari
ATS Sardegna - Via Rizzeddu 21, 07100 Sassari
tel: +39 079 2062446 - 079 2062445
e-mail: rosaria.cesaraccio@atssardegna.it
dani.piras@atssardegna.it

*Rosaria Cesaraccio, Daniela Piras, Daniela Rita Pirino,
Giannalisa Carmela Pitzus, Francesco Mura.*

Registri Specializzati

REGISTRO DEI TUMORI INFANTILI DEL PIEMONTE

SC Epidemiologia dei Tumori, CPO, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino e Università degli studi di Torino, CPO Piemonte (Centro di riferimento per l'epidemiologia e la prevenzione oncologica in Piemonte)

Via Santena 7, 10126 Torino - Tel: +39 011 6334661
e-mail: carlotta.sacerdote@cpo.it; www.cpo.it
*Franco Merletti, Corrado Magnani, Guido Pastore,
Benedetto Terracini, Daniela Alessi, Tiziana Cena, Fulvio Lazzarato, Vanda Macerata, Milena Maule, Maria Luisa Mosso, Carlotta Sacerdote.*

REGISTRO MESOTELIOMI LIGURIA

Centro Operativo Regionale (COR Liguria) del Registro Nazionale dei Mesoteliomi (ReNaM), Direzione scientifica, Epidemiologia, IRCCS Policlinico Ospedale San Martino Largo Rosanna Benzi 10, 16132 Genova
tel: +39 010 5558557-8327 - fax: +39 010 5558336
skype: valeriogennaro1
email: valerio.gennaro@hsanmartino.it;
lucia.benfatto@hsanmartino.it;
davide.malacarne@hsanmartino.it

Valerio Gennaro, Lucia Benfatto, Davide Malacarne, Maria Giuseppina Campi (volontaria).

Si ringraziano i pazienti e i loro parenti, tutto il personale sanitario, Donatella Camposeragno e Flavia Di Giorgio (IRCCS Policlinico San Martino, Genova), Regione Liguria e Liguria Digitale per il contributo tecnico organizzativo. Il COR Liguria non è supportato da alcun budget.

REGISTRO TUMORI SPECIALISTICO DEL PANCREAS DELLA PROVINCIA DI REGGIO EMILIA

SC di Gastroenterologia ed endoscopia Digestiva Aziendale, AUSL-IRCCS di Reggio Emilia
Viale Risorgimento 80, 42100 Reggio Emilia
Via Amendola 2, 42122 Reggio Emilia
tel: 0522 295713 - 0522 295112
e-mail: romano.sassatelli@asmn.re.it

Romano Sassatelli, Tiziana Cassetti, Massimo Vicentini.

REGISTRO MESOTELIOMI DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Centro Operativo Regionale (COR) Emilia-Romagna del Registro Nazionale Mesoteliomi (ReNaM) presso Azienda USL IRCCS di Reggio Emilia
Via G. Amendola 2, 42122 Reggio Emilia
tel: +39 0522/335415 - fax +39 0522/335460
info.rem@ausl.re.it;
servizioepidemiologia@pec.ausl.re.it

Antonio Romanelli, Lucia Mangone, Cinzia Storchi, Orietta Sala, Claudio Gabbi.

REGISTRO DEI TUMORI COLORETTALI DI MODENA

c/o Dipartimento di medicine e specialità mediche, Medicina 1 - Policlinico universitario di Modena
Via del Pozzo 71, 41100 Modena
tel: +39 059 4224715/4222269/059-4223605
fax: +39 059 4222958
e-mail: deleon@unimore.it; c.digregorio@ausl.mo.it
Luca Reggiani Bonetti, Maurizio Ponz de Leon, Federica Domati, Giuseppina Rossi, Carlo Alberto Goldoni, Shaniko Kaleci, Federica Rossi, Piero Benatti, Luca Roncucci, Carmela Di Gregorio, Giulia Magnani, Monica Pedroni, Stefania Maffei, Francesco Mariani.

Si ringrazia la Regione Emilia Romagna per il contributo finanziario.

REGISTRO TUMORI INFANTILI CAMPANIA

tel: +39 081 2205200 - 2205208
e-mail: rti.campania@santobonopausilipon.it
<http://www.santobonopausilipon.it/content/registro-tumori-infantili-regione-campania-rtic>

Francesco Vetrano, Camilla Cali, Patrizia Piga, Fabio Savoia, Marcella Sessa.

Si ringraziano i dottori Eugenio Bruno e Monica Pica per il supporto informatico e statistico, la Rete di registrazione Oncologica della Regione Campania, il personale di tutti gli Ospedali Regionali e dei Centri AIEOP, in particolare, del Dipartimento di Oncologia dell'Ospedale Pediatrico Santobono-Pausilipon e del Dipartimento di Pediatria dell'AOU Luigi Vanvitelli.

REGISTRO TUMORI INFANTILI E NEGLI ADOLESCENTI REGIONE MARCHE

Scuola in Scienze del farmaco e dei prodotti della salute - Centro Ricerche Igienistiche e Sanitarie Ambientali, Università di Camerino
Via Madonna delle Carceri 9, 62032 Camerino (MC)
tel: +39 0737 402400 / 402409 - fax: +39 0737 402416
e-mail: iolanda.grappasonni@unicam.it

Iolanda Grappasonni, Cristiana Pascucci.

13 Fonti e metodologia PASSI e PASSI D'Argento

Maria Masocco¹, Benedetta Contoli², Valentina Minardi³, Giuliano Carrozzi⁴,
Angelo D'Argenzio⁴

¹ Centro Nazionale per la Prevenzione delle malattie e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità - maria.masocco@iss.it

² Centro Nazionale per la Prevenzione delle malattie e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità - benedetta.contoli@iss.it

³ Centro Nazionale per la Prevenzione delle malattie e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità - valentina.minardi@iss.it

⁴ Servizio Epidemiologia e Comunicazione del rischio, AUSL Modena - g.carrozzi@ausl.mo.it

⁵ Dipartimento di Prevenzione, ASL Caserta; Direttore Unità Operativa Complessa "Monitoraggio Rischio Ambientale e Registro Tumori" - angelo.dargenzio@aslcaserta.it

Il razionale e la cornice istituzionale

L'allungamento della vita media e il progressivo invecchiamento della popolazione rappresentano un successo della scienza e della medicina, ma allo stesso tempo una sfida per l'intera società poiché si accompagnano ad un aumento del peso delle malattie croniche degenerative. Progressivamente con l'avanzare dell'età, aumenta il rischio di malattia, la polimorbilità, la condizione di fragilità e la disabilità che spesso costituisce l'epilogo di una condizione cronic-degenerativa. Per questa ragione azioni rivolte a garantire una buona qualità della vita e ridurre il rischio di fragilità e disabilità nell'anziano sono centrali nell'ambito delle strategie e delle politiche di prevenzione delle malattie croniche.

La prevenzione delle malattie croniche non trasmissibili infatti è possibile attraverso il contrasto, sin dalla giovane età, dei fattori modificabili connessi alla loro insorgenza (fumo, alcol, sedentarietà, basso consumo di frutta e verdura, eccesso ponderale), attraverso l'offerta di programmi per la diagnosi precoce delle malattie e anche attraverso la promozione di azioni volte al rafforzamento delle condizioni per un "invecchiamento attivo e in salute" secondo le indicazioni della strategia dell'OMS "*Active and healthy aging*".¹

Dal 2004 il Ministero della Salute e il CCM, in collaborazione con le Regioni, promuove la progettazione, sperimentazione e l'implementazione di sistemi di sorveglianza di popolazione, dedicati a diverse fasce di età, per raccogliere informazioni sullo stato di salute della popolazione e sui fattori di rischio modificabili ad associati all'insorgenza di malattie croniche, al fine di guidare a livello locale le azioni di prevenzione valutarne l'efficacia nel tempo verso gli obiettivi di salute fissati nei Piani Nazionali e Regionali della Prevenzione.

Nascono così, fra gli altri, la sorveglianza PASSI dedicata alla popolazione adulta di

18-69 anni di età e la sorveglianza PASSI d'Argento dedicata alla popolazione anziana di 65 anni e più coordinati dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

A distanza di 10 anni dal loro avvio i sistemi di sorveglianze di popolazione su malattie croniche e stili di vita ad essi connessi sono inseriti come un LEA (Livello Essenziale di Assistenza) nell'area prevenzione collettiva e sanità pubblica¹ e PASSI e PASSI d'Argento riconosciuti come sistemi a rilevanza nazionale¹¹.

La sorveglianza PASSI

La Sorveglianza PASSI (*Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia*) si caratterizza come una sorveglianza in Sanità Pubblica sul modello della *Behavioural Risk Factor Surveillance* adottato in molti paesi (dagli Stati Uniti, all'Australia) e raccoglie in continuo informazioni sugli stili di vita e fattori di rischio comportamentali, della popolazione adulta di 18-69 anni residente in Italia, connessi all'insorgenza della malattie croniche non trasmissibili e sul grado di conoscenza e adesione ai programmi di intervento che il Paese sta realizzando per la loro prevenzione.

Sperimentato nel 2005-2006, avviato nel 2007, PASSI è a regime dal 2008 e si caratterizza come strumento interno al Sistema Sanitario Nazionale in grado di produrre, in maniera continua e tempestiva, informazioni a livello di ASL e Regione.² PASSI è strutturato su tre livelli: le ASL raccolgono i dati e ne utilizzano le informazioni per l'azione locale; le Regioni coordinano le attività di rilevazione nelle ASL, definiscono le esigenze e le priorità conoscitive regionali in tema di prevenzione e salute pubblica; l'Istituto Superiore di Sanità ha funzioni di indirizzo, sviluppo, formazione e ricerca, e garantisce il supporto tecnico-scientifico assicurando rigore metodologico nella realizzazione dell'indagine (dalla definizione del piano di campionamento, allo sviluppo delle procedure standardizzate di raccolta e analisi dei dati, degli strumenti di monitoraggio della qualità dei dati e delle *performance*, fino alla comunicazione e diffusione dei principali risultati).

I temi indagati da PASSI sono molteplici: uso di tabacco, attività fisica, eccesso ponderale, consumo di alcol, consumo di frutta e verdura, consumo di sale, rischio cardiovascolare, adesione ai programmi di screening oncologico, copertura vaccinale antinfluenzale nei gruppi a rischio e antirubeolica (nelle donne in età fertile), l'adozione di misure di sicurezza per la prevenzione degli incidenti stradali e degli infortuni domestici, lo stato di benessere fisico e psicologico, e ancora alcuni aspetti inerenti la qualità della vita connessa alla salute. L'ulteriore ricchezza di informazioni socio-anagrafiche raccolte consente di far emergere e analizzare le disuguaglianze sociali nella salute e nella prevenzione. I dati raccolti da PASSI rendono inoltre possibile anche la rilevazione, attraverso la risposta e quindi la percezione dell'utente, dell'attenzione che medici e operatori sanitari dedicano ai determinanti comportamentali della salute dei loro assistiti.

¹ DPCM del 12 gennaio 2017 sui nuovi Livelli Essenziali di Assistenza (GU Serie Generale n.65 del 18-03-2017 - Suppl. Ordinario n. 15 - Prevenzione collettiva e sanità pubblica - programma F2)

¹¹ DPCM del 3 marzo 2017 sui Registri e sorveglianze (GU Serie Generale n.109 del 12-05-2017 - All.A)

La raccolta delle informazioni avviene tramite interviste telefoniche, effettuate nel corso di tutto l'anno da operatori delle ASL, opportunamente formati, a campioni rappresentativi per genere ed età della popolazione di 18-69enni del proprio bacino di utenza (estratti dalla anagrafe sanitaria degli assistiti della ASL), attraverso l'uso di un questionario standardizzato.

Dal 2008 ad oggi sono state effettuate, ogni anno, 35.000-37.000 interviste. I dati raccolti vengono riversati via web in un database nazionale, cui hanno accesso i coordinatori aziendali e regionali, secondo un approccio gerarchico ognuno per i dati di propria competenza. Il numero complessivo di ASL partecipanti supera ogni anno il 90% delle aziende totali sul territorio italiano, fornendo indicazioni su oltre il 90% della popolazione nazionale residente in Italia. Il tasso di risposta ogni anno supera l'85% del campione e il tasso di rifiuto non eccede il 10%.

Il sistema è progettato per essere flessibile e adattabile a rispondere a esigenze locali e nazionali. Ogni anno il questionario è sottoposto a revisione in base a bisogni informativi emergenti del Paese, dettati da nuovi programmi o strategie nazionali o internazionali in tema di prevenzione, o per rispondere a nuove esigenze conoscitive regionali utili per pianificare, monitorare o valutare specifiche azioni sul territorio, anche in situazioni di emergenza.

La qualità dei dati e la performance di processo, finalizzata a misurare l'accuratezza della rilevazione e monitorare l'adesione al protocollo operativo delle singole ASL, è garantita da un sistema di monitoraggio in continuo disponibile sulla piattaforma web dedicata alla centralizzazione dei dati.

Un website dedicato a PASSI <http://www.epicentro.iss.it/passi/> ospita i principali risultati a livello nazionale e regionale, commentati con grafici e tabelle, aggiornati ogni anno, entro il primo quadrimestre, con i dati relativi all'anno di rilevazione precedente.

La sorveglianza PASSI d'Argento

PASSI d'Argento (PdA) è un sistema di sorveglianza dedicato alla popolazione anziana, di 65 anni e più, che completa il quadro offerto dalla sorveglianza PASSI dedicata agli adulti. Anche PASSI d'Argento si caratterizza come una sorveglianza in Sanità Pubblica, che raccoglie informazioni dalla popolazione generale residente in Italia, su salute e fattori di rischio comportamentali connessi all'insorgenza o alle complicanze delle malattie croniche non trasmissibili. Questo sistema raccoglie anche informazioni su alcune condizioni peculiari della popolazione ultra65enne volte a descrivere la qualità di vita e i bisogni di cura e assistenza delle persone di questa fascia di età, ma con uno sguardo nuovo al fenomeno dell'invecchiamento, a partire dalla definizione di "invecchiamento sano e attivo" voluta dall'OMS. Con PASSI d'Argento si "misura" infatti anche il contributo che gli anziani offrono alla società, attraverso lavoro retribuito o fornendo sostegno all'interno del proprio contesto familiare e della comunità ("anziano risorsa") con attività di volontariato per i quali sono centrali non solo la salute fisica, l'autosufficienza, ma anche il benessere psicologico e sociale della persona.

Questo sistema è dunque in grado di fornire informazioni utili alla programmazio-

ne di azioni e interventi per le scelte di politiche sanitarie volte a migliorare la qualità di vita degli anziani e a rafforzare le condizioni alla base di un “invecchiamento sano e attivo”.³

Sperimentato per la prima volta nel 2009, realizzato nel 2012 come indagine trasversale è stato avviato come indagine in continuo dal 2016. Anch'esso, come PASSI, disegnato come strumento interno al SSN e in grado di fornire informazioni a livello di ASL e Regione ed è strutturato su tre livelli: le ASL che, in collaborazione con i servizi sociali territoriali, raccolgono le informazioni e ne utilizzano i risultati per il governo locale; le Regioni che coordinano le attività di rilevazione nelle ASL, definiscono le esigenze e le priorità conoscitive regionali in tema di prevenzione e salute pubblica e l'Istituto Superiore di Sanità che, con funzioni di indirizzo, sviluppo, formazione e ricerca, ha il coordinamento centrale del sistema.

I temi indagati in PASSI d'Argento sono molteplici e consentono di disegnare il profilo della popolazione ultra65enne centrato sui tre pilastri dell'invecchiamento attivo, individuati dalla strategia *Active Ageing* dell'OMS: salute, partecipazione e sicurezza. Sulla salute e prevenzione vengono raccolte informazioni inerenti: la salute percepita, la soddisfazione per la propria vita, la qualità della vita connessa alla salute (*unhealthy days*), i sintomi di depressione (*Patient Health Questionnaire-2*), la presenza di patologie croniche e l'autonomia nelle attività funzionali e strumentali della vita quotidiana (ADL, IADL)^{4,5} la presenza di problemi sensoriali (di vista, udito, masticazione), le cadute, l'uso dei farmaci, la vaccinazione antiinfluenzale e fattori di rischio comportamentali (fumo, alcol, consumo di frutta/verdura, eccesso ponderale o perdita di peso involontaria, attività fisica – PASE).^{6,7}

Nell'ambito della partecipazione vengono raccolte informazioni sullo svolgimento di attività lavorative retribuite, sul supporto fornito alla famiglia o alla collettività e sulla partecipazione eventi sociali o a corsi di formazione. Infine sul tema della tutela vengono indagati aspetti inerenti l'accessibilità ai servizi socio-sanitari, alla qualità dell'ambiente di vita e alla sicurezza domestica, alla sicurezza del quartiere. L'ulteriore ricchezza di informazioni socio-anagrafiche raccolte consente di far emergere e analizzare le disuguaglianze sociali nella salute, nella qualità della vita e nei bisogni di tutela e assistenza delle persone anziane*.*

Le informazioni vengono raccolte attraverso interviste telefoniche o vis a vis a campioni mensili rappresentativi per sesso ed età della popolazione ultra65enne afferente al bacino di utenza delle ASL. I campioni sono estratti dalla anagrafe sanitarie delle ASL con campionamento proporzionato stratificato (per genere ed età) o con campionamento a cluster a due stadi (I stadio individua i Comuni; il II stadio individua le persone da intervistare). Le interviste vengono effettuate, attraverso l'uso di un questionario standardizzato, da operatori socio-sanitari opportunamente formati.

Dall'indagine sono esclusi gli anziani istituzionalizzati, ospedalizzati o residenti in RSA, RSSA o Case di riposo.

I dati raccolti dalle ASL vengono riversati via web in un database nazionale, cui hanno accesso i coordinatori aziendali e regionali, secondo un approccio gerarchico ognuno per i dati di propria competenza.

La qualità dei dati e la performance di processo, finalizzata a misurare l'accuratezza della rilevazione e monitorare l'adesione al protocollo operativo delle singole ASL, è

garantita da un sistema di monitoraggio in continuo disponibile sulla piattaforma web dedicata alla centralizzazione dei dati.

Un website dedicato a PASSI d'Argento (La sorveglianza PASSI d'Argento <https://www.epicentro.iss.it/passi-argento>) ospita i principali risultati a livello nazionale e regionale, commentati con grafici e tabelle.

Anche questo sistema è progettato per essere flessibile e adattabile a rispondere a esigenze locali e nazionali. Il questionario è sottoposto a revisione ogni anno e si integra di moduli regionali che rispondono a particolari esigenze conoscitive utili per pianificare, monitorare o valutare specifiche azioni sul territorio.

Nel biennio 2016-2017, cui si riferiscono i dati presentati in questa monografia, hanno partecipato tutte le Regioni e P.A. ad eccezione di Lombardia, Val d'Aosta e Molise. Il tasso di risposta supera l'85% del campione e il tasso di rifiuto è pari all'11%.

Ringraziamenti

Si ringraziano tutti 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

1. WHO.ACTIVE AGEING: A POLICY FRAMEWORK https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67215/WHO_NMH_NPH_02.8.pdf;jsessionid=5EA11DE9E5B8545D-3C579225C3189C85?sequence=1 [ultimo accesso Maggio 2019]
2. Istituto Superiore di Sanità. Sistema di Sorveglianza PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia). Gruppo Tecnico di Coordinamento del Progetto di sperimentazione del "Sistema di Sorveglianza PASSI". 2007, Rapporti *ISTISAN* 07/30, viii, 228 p.
3. Contoli B¹, Carrieri P², Masocco M¹, et al. 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*. 2016 Oct-Dec;52(4):536-542.
4. Wallace M, Shelkey M, Hartford Institute for Geriatric Nursing. Katz index of independence in activities of daily living (ADL). *Urol Nurs* 2007;27(1):93-4.15
5. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people. Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969; 9(3):179-86.
6. 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):153-62.17
7. 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.

14 Key points

Valter Torri¹, Consiglio Direttivo AIRTUM e AIRTUM Working Group²

¹ IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" Milano - valter.torri@marionegri.it

² segreteria.airtum@inferenze.it

Incidenza

- Si stima che in Italia si verifichino, nel corso dell'anno, circa 371.000 nuove diagnosi di tumore (esclusi i carcinomi della cute), di cui circa 196.000 (53%) fra gli uomini e circa 175.000 (47%) fra le donne.
- Nel corso della vita in media un uomo su 2 e una donna su 3 avranno la probabilità di ammalarsi di tumore.
- Considerando l'intera popolazione, escludendo i carcinomi della cute, le sedi tumorali più frequenti sono: mammella (14%), colon-retto (13%), polmone (11%), prostata (10%) e vescica (8%).
- Esclusi i carcinomi della cute, i cinque tumori più frequentemente diagnosticati fra gli uomini sono quelli di prostata (19%), polmone (15%), colon-retto (14%), vescica (12%) e stomaco (4%); tra le donne mammella (30%), colon-retto (12%), polmone (12%), tiroide (5%) e corpo dell'utero (5%).

Mortalità

- I decessi dovuti a tumori sono stati nel 2016 (fonte: Istat) 179.502 (100.003 fra gli uomini e 79.499 fra le donne). In media, un uomo ogni 3 e una donna ogni 6 hanno la probabilità di morire a causa di un tumore.

Sopravvivenza

- Complessivamente le donne hanno una sopravvivenza a 5 anni del 63%, migliore rispetto a quella degli uomini (54%), in gran parte legata al fatto che nelle donne il tumore più frequente è quello della mammella, caratterizzato da una buona prognosi.
- Sopravvivono a 5 anni di più le persone giovani rispetto a quelle più anziane sia tra gli uomini (79% tra i 15-44enni vs 44% tra gli ultrasessantacinquenni) sia tra le donne (86% vs 42%).
- Le persone che si sono ammalate nel periodo 2005-2009 hanno una sopravvivenza migliore rispetto a chi si è ammalato nel quinquennio precedente sia negli uomini (54% vs 51%) sia nelle donne (63% vs 60%).

Prevalenza

- Nella popolazione italiana è stato stimato che nel 2019 quasi 3,5 milioni di persone vivono dopo una diagnosi di tumore, pari al 6% della popolazione italiana.
- Le donne viventi con pregressa diagnosi di tumore sono quasi 1,9 milioni mentre gli uomini quasi 1,6 milioni. È stato stimato che oltre la metà delle donne cui è stato diagnosticato un tumore sono guarite o destinate a guarire (frazione di guarigione del 52%). Tra gli uomini, tale percentuale è più bassa (39%) a causa della maggior frequenza di tumori a prognosi più severa.

Trend temporali di incidenza e mortalità

- In Italia l'incidenza dei tumori è in calo sia negli uomini sia nelle donne. In particolare tra gli uomini, l'incidenza di tutti i tumori ha mostrato nel periodo 2003-2014 un calo significativo (-0,9% l'anno). Tra le donne, nel complesso, è stata rilevata una riduzione debole ma significativa (-0,1% l'anno).
- Durante il periodo 2003-2014 la mortalità negli uomini è diminuita significativamente in tutte le macro-aree tranne nel Sud e Isole, dove i tassi sono sostanzialmente invariati. Nelle donne è diminuita significativamente nel Nord-Ovest e nel Centro di circa lo 0,5% all'anno. Nel Sud e Isole dopo una fase d'incremento significativo dal 2003 al 2007 dello 0,7%, si è registrata una diminuzione dello 0,5% annuo fino al 2014.

Quali tumori sono in aumento?

- In Italia sono in lieve aumento i tumori del pancreas in tutti e due i generi mentre il tumore del polmone continua a mostrare un netto aumento solo nel sesso femminile (+2.2%). Aumenta la mammella (+0.3%) soprattutto nelle donne fuori fascia screening e nelle aree del Centro-Nord, ma presenta un trend in crescita anche in alcune regioni del Sud. In aumento anche i melanomi (soprattutto al Sud), sia negli uomini (+3.4%) sia nelle donne (+2.8). In aumento anche la tiroide sia negli uomini (+4%, soprattutto nelle fasce più giovani) sia nelle donne (+2.5%, soprattutto nelle donne più giovani), in particolare nelle regioni del Centro-Sud.

Quali tumori sono in calo?

- In entrambi i generi sono in calo i tumori dello stomaco e del fegato. Il tumore del polmone mostra un trend in calo negli uomini (-1.6%), più evidente negli ultrasettantenni, nelle regioni del Nord-Ovest (-1.8%), del Nord-Est (negli ultimi anni -3.4%) e nelle regioni del Centro (-1.3%) e in parte del Sud. Il tumore della prostata mostra un netto calo dell'incidenza in Italia (-1.4% annuo). Sono in calo i tumori del tratto gastro-intestinale (ad eccezione del pancreas), i tumori del colon-retto (in gran parte grazie all'azione dello screening), del polmone (negli uomini) e il tumore della prostata.

Consiglio Direttivo AIOM 2019

PRESIDENTE

Stefania Gori

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

PRESIDENTE ELETTO

Giordano Beretta

UOC Oncologia Medica – Humanitas Gavazzeni
di Bergamo

SEGRETARIO NAZIONALE

Roberto Bordonaro

SC Oncologia Medica – P.O. Garibaldi-Nesima
di Catania

TESORIERE NAZIONALE

Saverio Cinieri

UOC Oncologia Medica & Breast Unit – ASL
Brindisi

CONSIGLIERI NAZIONALI

Giuseppe Aprile

UOC Oncologia – Ospedale San Bortolo, Polo
Oncologico Provinciale di Vicenza, Azienda
ULSS8 Berica

Sergio Bracarda

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

Lucia Del Mastro

Oncologia Medica – A.O.U. San Martino -
IST di Genova

Daniele Farci

SC Oncologia Medica – Ospedale Oncologico
A. Businco di Cagliari

Nicla La Verde

Oncologia Medica e Chemioterapia –
ASST Fatebenefratelli Sacco, Presidio
Fatebenefratelli di Milano

Silvia Novello

Responsabile Oncologia Toracica
A.O.U. San Luigi Gonzaga di Orbassano (TO)

Giuseppe Procopio

SC Oncologia Medica - Affiliazione Oncologia
Genitourinaria - Fondazione IRCCS Istituto
Nazionale Tumori di Milano

Antonio Russo

Dipartimento di Oncologia, UOC di Oncologia
Medica – A.O.U. Paolo Giaccone di Palermo

Consiglio Direttivo AIRTUM 2019

PRESIDENTE

Massimo Rugge

Registro Tumori del Veneto

VICEPRESIDENTI

Stefano Ferretti

Registro Tumori della Romagna – Sede di Ferrara

Aldo Minerba

Registro Tumori ASL Taranto

TESORIERE

Arturo Iannelli

Registro Tumori di Salerno

CONSIGLIERI

Paolo Contiero

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori di Milano

Angelo D'Argenzio

Registro Tumori ASL Caserta

Walter Mazzucco

Registro Tumori di Palermo e Provincia

Massimo Vicentini

Registro Tumori di Reggio Emilia

Consiglio di Amministrazione Fondazione AIOM 2019

PRESIDENTE

Fabrizio Nicolis

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

VICE-PRESIDENTE

Anna Mancuso

Salute Donna

CONSIGLIERI

Francesco Boccardo

AIOM – Coordinatore del Comitato Scientifico

Alessandro Comandone

AIOM

Gabriella Farina

AIOM

Elisabetta Iannelli

Aimac

Paola Mosconi

IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri” Milano

Claudia Santangelo

Vivere senza stomaco... si può!

Gruppo tecnico nazionale PASSI e PASSI D'Argento

RESPONSABILE SCIENTIFICO

Maria Masocco

Istituto Superiore di Sanità, Roma

COMPONENTI

Nicoletta Bertozzi

Servizio Prevenzione collettiva e Sanità Pubblica, Regione Emilia-Romagna

Stefano Campostrini

Università Cà Foscari di Venezia

Giuliano Carrozzi

AUSL Modena

Benedetta Contoli

Istituto Superiore di Sanità, Roma

Marco Cristofori

AUSL Umbria 2

Angelo D'Argenzio

ASL Caserta

Amalia Maria Carmela De Luca

Asp Cosenza

Pirous Fateh-Moghadam

Dipartimento Salute e Solidarietà Sociale, P.A. Trento

Valentina Minardi

Istituto Superiore di Sanità, Roma

Mauro Ramigni

Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana

Massimo Oddone Trinito

ASL Roma 2

Stefania Vasselli

Ministero della Salute, Roma

Consiglio direttivo SIAPEC-IAP

PRESIDENTE

Mauro Truini

Presidente SIAPEC-IAP – Milano

PAST PRESIDENT

Gaetano De Rosa

Professore Emerito di Anatomia Patologica – Università Federico II di Napoli

PRESIDENTE ELETTO

Anna Sapino

Direttore Scientifico Istituto di Ricerca sul Cancro FPO-IRCCS, Candiolo (TO) – Direttore del Dipartimento di Scienze Mediche – Università di Torino

SEGRETARIO TESORIERE

Emanuela Bonoldi

Direttore SC Anatomia Istologia Patologica e Citogenetica – Dipartimento Medicina di Laboratorio – Niguarda Cancer Center - Milano

CONSIGLIERI

Ada Maria Florena

Professore Ordinario di Anatomia Patologica – Università degli Studi di Palermo
Direttore UOC Anatomia e Istologia Patologica – AOU Policlinico P. Giaccone di Palermo

Ezio Fulcheri

Professore Associato in Anatomia Patologica – Università degli Studi di Genova
Responsabile UOSD Patologia Feto Perinatale e Ginecologica IRCCS – Istituto Giannina Gaslini Genova

Daniela Massi

Direttore SOD Istologia Patologica e Diagnostica Molecolare – Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi Firenze

Francesca Pietribiasi

Direttore di struttura complessa ASL TO 5 Regione Piemonte – Anatomia Patologica – Ospedale Santa Croce

RAPPRESENTANTE UNIVERSITARI/IRCCS

Antonio Marchetti

Professore Ordinario di Anatomia Patologica –
Università degli Studi G. D'Annunzio di Chieti

RAPPRESENTANTE OSPEDALIERI/PRIVATI

Guido Mazzoleni

Primario di Anatomia Patologica –
Ospedale di Bolzano

CONSIGLIERI JUNIORES

Maria Basciu

Dirigente medico in Anatomia Patologica –
Azienda per i Servizi Sanitari n° 5
"Friuli Occidentale" - Pordenone

COMITATO CITOLOGIA

Guido Fadda

Professore Associato di Anatomia Patologica
– Università Cattolica del Sacro Cuore –
Fondazione Policlinico Universitario
Agostino Gemelli IRCCS, Roma

Giovanni Negri

Dirigente medico in Anatomia Patologica –
Servizio di Anatomia Patologica –
Ospedale Centrale di Bolzano

COORD. CONSULTA NAZIONALE

Emanuela Bonoldi

Direttore SC Anatomia Istologia Patologica
e Citogenetica – Dipartimento Medicina
di Laboratorio –
Niguarda Cancer Center – Milano

Gianfranco Zannoni

Professore Associato Direttore di Unità
Operativa Dipartimentale di Ginecopatologia e
Patologia Mammaria – Fondazione Policlinico
Agostino Gemelli – Università Cattolica
del Sacro Cuore di Roma

Eugenio Maiorano

Professore Ordinario di Anatomia Patologica –
Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

DIREZIONE PATHOLOGICA

Mattia Barbareschi

Direttore UOM Anatomia ed Istologia
Patologica – Ospedale S. Chiara di Trento

RAPPRESENTANTE APOF

Giacomo Dell'Antonio

Dirigente coordinatore –
Ospedale San Raffaele di Milano

RAPPRESENTANTE AITIC

Moris Cadei

Sezione di Anatomia Patologica – Dipartimento
Medicina Molecolare e Traslazionale (DMMT) –
Università degli Studi di Brescia

Si ringrazia per il supporto
incondizionato di

SANOFI GENZYME 

I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2019



Associazione Italiana di Oncologia Medica

Via Nöe, 23 – 20133 Milano
tel. +39 02 70630279
fax +39 02 2360018
aiom.segretario@aiom.it
www.aiom.it



Associazione Italiana Registri Tumori

Segreteria Airtum c/o Inferenze scarl
Via Ricciarelli, 29 – 20148 Milano
tel. +39 02 48702283
info@registri-tumori.it



Associazione Italiana di Oncologia Medica

Via Nöe, 23 – 20133 Milano
tel. +39 02 26 68 33 35
fondazioneaiom@fondazioneaiom.it
presidente@fondazioneaiom.it
www.fondazioneaiom.it



Centro Nazionale di Prevenzione
delle Malattie e Promozione della Salute

Istituto Superiore di Sanità
V.le Regina Elena, 299 – 00161 Roma
passi@iss.it



Società Italiana di Anatomia Patologica
e di Citopatologia Diagnostica

Via Filippo Cordova, 95 – 90143 Palermo
presidente@siapec.it, segretario@siapec.it
Segreteria: +39 091 306887
segreteria@siapecservizi.it

«In questa IX edizione sono riportati i dati di incidenza dei tumori (oltre 371.000 nuovi casi nel 2019), di mortalità (oltre 179.000 decessi nel 2016), di sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi e di prevalenza. I dati (calcolati al netto dell'invecchiamento della popolazione: dati standardizzati) relativi ai trend temporali nel periodo 2003-2014 indicano che l'incidenza delle neoplasie è in riduzione in entrambi i generi. Anche la mortalità continua a diminuire in maniera significativa in entrambi i sessi come risultato di più fattori: la prevenzione primaria (in particolare la lotta al tabagismo), la diffusione degli screening su base nazionale, i miglioramenti diagnostici, i progressi terapeutici e l'applicazione sempre più su larga scala di una gestione multidisciplinare dei pazienti oncologici. I numeri riportati in questo volume possono diventare un riferimento in sanità pubblica in merito a scelte e programmazioni future, che dovranno tener conto della necessità di investimenti importanti in termini di prevenzione primaria, per poter ridurre il rischio di ammalarsi. Il cancro è infatti la patologia cronica potenzialmente più prevenibile e, oggi, anche più curabile».

Stefania Gori

Presidente AIOM