

I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2017



**I NUMERI
DEL CANCRO
IN ITALIA
2017**

I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2017



Edizione 2017 a cura de Il Pensiero Scientifico Editore
Via San Giovanni Valdarno 8, 00138 Roma
Tel. (+39) 06 862821 - Fax (+39) 06 86282250
pensiero@pensiero.it
www.pensiero.it - www.vapensiero.info
www.facebook.com/PensieroScientifico
twitter.com/ilpensiero
www.pinterest.com/ilpensiero

Tutti i diritti sono riservati per tutti i Paesi

Stampato in Italia da Ti Printing S.r.l.
Via delle Case Rosse 23, 00131 Roma
Impaginazione e illustrazioni: Doppiosegno
Coordinamento editoriale: Bianca Maria Sagone

ISBN 978-88-490-0592-9

Indice

Prefazione, <i>Beatrice Lorenzin</i>	VII
Introduzione, <i>Carmine Pinto, Lucia Mangone, Fabrizio Nicolis</i>	IX
Gruppo di Lavoro AIOM – AIRTUM – FONDAZIONE AIOM	XI
1. Dati generali , <i>Direttivo AIRTUM e AIRTUM Working Group</i>	1
Cos'è il cancro?	1
Quali sono i fattori di rischio dei tumori?	2
Qual è il rischio di ammalarsi di tumore?	3
Quanti nuovi tumori saranno diagnosticati in Italia nel 2017?	5
I tumori come causa di morte	8
Invecchiamento e tumori	10
Scenari futuri	13
2. Prevalenza e guarigione , <i>L. Dal Maso, S. Guzzinati, S. Francisci e AIRTUM Working Group</i>	17
Cos'è la prevalenza?	17
Quanti sono gli italiani che vivono dopo una diagnosi di tumore?	17
Quanti sono gli italiani che vivono dopo una diagnosi di tumore in età pediatrica?	19
Quanti sono i pazienti guariti?	20
Discussione, conclusioni e conseguenze	22
3. La sopravvivenza per tumore in Italia , <i>C. Buzzoni e AIRTUM Working Group</i>	25
Sopravvivenza: cambiamenti nel tempo	25
Sopravvivenza: confronto per età	28
Confronti internazionali	30
4. Gli andamenti temporali , <i>S. Guzzinati, C. Buzzoni e AIRTUM Working Group</i>	35
Gli andamenti temporali di incidenza e mortalità	35
Variazioni di incidenza e di mortalità	35
5. Confronti geografici nazionali , <i>C. Buzzoni, G. Stoppa, D. Gulino e AIRTUM Working Group</i>	67
Incidenza	67
Mortalità	70
Sopravvivenza	70
Prevalenza	70
6. I tumori rari in Italia , <i>A. Comandone</i>	75
Introduzione	75
Incidenza	77
Sopravvivenza	78
Prevalenza	79
Problematiche connesse alla terapia	80
Conclusioni	81
7. Neoplasie per singole sedi	83
Colecisti e vie biliari, <i>F. Pantano, M. Iuliani, G. Ribelli, S. Simonetti, G. Tonini e AIRTUM Working Group</i>	83
Colon e retto, <i>C. Pinto e AIRTUM Working Group</i>	87
Esofago, <i>V. Chiarion Sileni e AIRTUM Working Group</i>	94

Fegato, <i>C. Pinto e AIRTUM Working Group</i>	100
Tumori HPV-correlati, <i>E. Crocetti e AIRTUM Working Group</i>	103
Ano, <i>C. Aschele, A. Galvano, A. Pastorino, A. Russo e AIRTUM Working Group</i>	107
Cervice uterina, <i>D. Lorusso e AIRTUM Working Group</i>	114
Orofaringe, <i>M. Merlano e AIRTUM Working Group</i>	118
Pene, <i>F. Pantano, M. Iuliani, G. Ribelli, S. Simonetti, G. Tonini e AIRTUM Working Group</i>	120
Vagina, <i>F. Raspagliesi, U. Leone Roberti Maggiore, G. Bogani e AIRTUM Working Group</i>	125
Vulva, <i>F. Raspagliesi, U. Leone Roberti Maggiore, G. Bogani e AIRTUM Working Group</i>	130
Mammella, <i>S. Gori e AIRTUM Working Group</i>	139
Melanoma, <i>P.A. Ascierto e AIRTUM Working Group</i>	147
Mesotelioma, <i>S. Novello, E. Capelletto e AIRTUM Working Group</i>	157
Ovaio, <i>S. Pignata, S.C. Cecere e AIRTUM Working Group</i>	163
Pancreas esocrino, <i>C. Pinto e AIRTUM Working Group</i>	171
Polmone, <i>G. Altavilla, M. Di Maio e AIRTUM Working Group</i>	174
Prostata, <i>G. Tonini, F. Pantano, M. Iuliani, G. Ribelli, S. Simonetti, D. Santini e AIRTUM Working Group</i>	181
Rene, <i>M.T. Ionta, M.G. Vitale e AIRTUM Working Group</i>	189
Sarcomi dei tessuti molli, <i>A. Comandone, A. Boglione e AIRTUM Working Group</i>	200
Sistema nervoso centrale, <i>G. Lombardi, V. Zagonel e AIRTUM Working Group</i>	208
Stomaco, <i>F. De Vita e AIRTUM Working Group</i>	214
Testa e collo, <i>M. Merlano e AIRTUM Working Group</i>	222
Testicolo, <i>G. Rosti, P. Pedrazzoli e AIRTUM Working Group</i>	228
Tiroide, <i>G. Bernardo, L. Locati e AIRTUM Working Group</i>	233
Utero – corpo, <i>D. Lorusso e AIRTUM Working Group</i>	241
Vescica, <i>S. Bracarda e AIRTUM Working Group</i>	250
8. Fattori di rischio	257
8A. Alimentazione e rischio neoplastico, <i>F. Nicolis, S. Sieri, L. Titta</i>	257
8B. Inquinamento atmosferico e tumori, <i>D. Serraino, P. Contiero, L. Dal Maso, S. Minerba, A. Comandone, F. Nicolis</i>	265
9. Dati regionali, <i>E. Crocetti</i>	279
10. Lo screening dei tumori del colon-retto, <i>M. Zappa, M. Zorzi, A. Turrin, G. Carrozzi, C. Pinto</i>	285
Organizzazione dei programmi	285
Estensione dei programmi	285
Gli indicatori di qualità delle attività di screening	286
L'impatto dello screening coloretale	288
Attività spontanea	291
11. Fonti e metodologia, <i>Direttivo AIRTUM e AIRTUM Working Group</i>	293
Registri Tumori AIRTUM	293
Note relative ai metodi impiegati	294
La rete dei Registri Tumori AIRTUM	296
12. Key-points, <i>V. Torri, S. Minerba</i>	303

Prefazione

Utilizzando e implementando tutte le armi disponibili nella strategia di controllo dei tumori, dalla prevenzione alla diagnosi precoce, alle terapie innovative, alla ricerca, la malattia “cancro” oggi fa sempre meno paura.

La settima edizione del 2017 del volume “I numeri del cancro in Italia” riconferma la qualità del nostro sistema sanitario nella sua globalità: la sopravvivenza nel nostro Paese è allineata alla media europea e per molti tipi di tumore è superiore. Quello che veniva un tempo considerato un “male incurabile” è divenuto in moltissimi casi una patologia da cui si può guarire o, comunque, con cui si può convivere: sta diventando infatti sempre più frequentemente una malattia cronica che consente alle persone colpite di avere una vita attiva e soddisfacente. Negli ultimi decenni si è registrato in Italia un costante incremento della prevalenza di pazienti con storia di cancro: erano 2 milioni e 244 mila nel 2006, sono aumentati sino a oltre 3 milioni nel 2017. Nel 2020 saranno 4 milioni e mezzo. Le Istituzioni e i clinici devono essere in grado di rispondere alle esigenze di questi pazienti, che guariscono o possono convivere a lungo con la malattia, e che rivendicano il diritto di tornare a un’esistenza “normale”. In quest’ambito l’Italia rappresenta un modello per l’Europa per l’attenzione alla preservazione della fertilità, per i programmi riabilitativi e di sostegno psico-sociale, e per una legislazione che tende a garantire i diritti della “persona malata”.

I dati epidemiologici che ogni anno questo volume presenta costituiscono la fotografia dello stato dell’Oncologia italiana, evidenziando insieme risultati ottenuti e criticità ancora attuali. Gli andamenti sono evidenti: l’effetto combinato della prevenzione primaria, ed *in primis* della lotta al tabagismo, della diffusione degli screening, del progressivo sviluppo e miglioramento dei percorsi diagnostici e delle prospettive terapeutiche si accompagna ad una riduzione di nuovi casi e globalmente ad un miglioramento nella sopravvivenza. Resta ancora molto da fare per combattere in maniera ancora più incisiva l’abitudine al fumo di sigaretta, in particolare per i giovani e per le donne, tra le quali continuano a crescere l’incidenza e la mortalità per tumore del polmone, direttamente correlato all’abitudine tabagica, e per una maggiore penetrazione dei programmi di screening, che in alcune aree del Paese presentano ancora bassi livelli di diffusione. È necessario continuare a promuovere campagne di sensibilizzazione, perché il 40% dei casi di tumore può essere evitato seguendo uno stile di vita sano, e con la prevenzione si possono inoltre generare risparmi e liberare risorse che potrebbero essere indirizzate alla promozione di progetti di ricerca e alla disponibilità di nuove terapie.

La conoscenza dei dati presentati in questo volume potrà rendere più facile e incisiva l'azione di miglioramento del livello delle prestazioni e dei servizi, in particolare per lo sviluppo dei percorsi e delle reti oncologiche, garanzia di uguale accesso, tempestività, qualità e appropriatezza sia negli iter diagnostici che nelle cure per tutti i cittadini in tutte le Regioni.

Ricerca clinica e traslazionale, umanizzazione, rapporto medico-paziente, informazione e prevenzione sono alcune tra le parole chiave da conoscere ed implementare per chi ha compiti di responsabilità nei confronti dei cittadini ammalati di tumore.

La lotta al cancro richiede sempre di più lo sviluppo e la definizione di un approccio integrato e multidisciplinare sia in termini di strategia di cura sia per garantire un'offerta adeguata di assistenza in continuità tra ospedale e territorio, vicino al domicilio, realizzando una presa in carico globale della persona nei suoi bisogni sanitari, sociali e relazionali, attraverso l'integrazione dei vari attori istituzionali e non istituzionali, delle famiglie e delle associazioni, con la loro forte capacità di "prendersi cura".

Un ruolo rilevante è infatti quello proprio del volontariato, che rappresenta una importante risorsa per la sanità. In campo oncologico è rappresentato da una realtà vastissima di organizzazioni e reti, spesso animate da generazioni diverse, che si incontrano e promuovono legami sociali, che si uniscono in una cultura di solidarietà e di supporto alle categorie più deboli, condividendo con i pazienti e i familiari un percorso spesso complicato, ma che può diventare fonte di crescita individuale e collettiva.

L'attento e completo lavoro di AIOM e AIRTUM, che ha portato alla realizzazione nel 2017 di questa settima edizione del volume "I numeri del cancro in Italia", diventa pertanto un ulteriore stimolo ed insieme un impegno per la sanità pubblica per ulteriori progressi nella strategia di controllo dei tumori nel nostro Paese.

Beatrice Lorenzin
Ministro della Salute

Introduzione

Il volume “I numeri del cancro in Italia” è giunto alla settima edizione, a testimonianza del prezioso e consolidato rapporto di collaborazione tra l’Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) e l’Associazione Italiana dei Registri Tumori (AIRTUM). Questa collaborazione tra le due Società Scientifiche ha permesso un continuo aggiornamento e monitoraggio sullo stato dell’epidemiologia oncologica in Italia e quindi sull’impatto delle strategie di controllo dei tumori nel nostro Paese. Numeri e andamenti della patologia neoplastica che possono diventare un riferimento in sanità pubblica in merito a scelte e programmi.

Come sta evolvendo in Italia lo scenario oncologico? Ogni giorno circa 1.000 persone ricevono la diagnosi di tumore: è un numero importante che testimonia la rilevanza della patologia oncologica e gli sforzi che devono essere fatti in termini di prevenzione primaria per ridurre il rischio di ammalarsi. Il cancro è potenzialmente la patologia cronica più prevenibile e oggi anche più “curabile”.

Il trend di incidenza appare in netto calo negli uomini e stabile nelle donne: calano i tumori dello stomaco e del colon-retto (in gran parte attribuibile agli effetti dello screening oncologico che permette di interrompere la sequenza adenoma-carcinoma) e diminuiscono le leucemie. Negli uomini continua il calo dei tumori del polmone e della prostata, e nelle donne dell’utero e dell’ovaio. In entrambi i generi continua il trend in crescita dei tumori del pancreas, del melanoma e dei tumori della tiroide. Negli uomini continua ad aumentare il tumore del testicolo, e nelle donne il tumore del polmone ed in età 45-49 e 70+ anni (che sono le fasce di età nelle quali si è avuto un ampliamento dello screening programmato) il tumore della mammella. Per quanto riguarda le differenze geografiche, persiste una difformità tra l’incidenza registrata nelle Regioni del Nord rispetto alle Regioni del Centro e Sud sia negli uomini sia nelle donne.

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 ed il miglioramento diffuso delle terapie in termini di efficacia e di qualità di vita in un ambito sempre più multidisciplinare e integrato.

La sopravvivenza è il principale outcome in campo oncologico perché 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 (64% 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 3.300.000 le persone vive oggi in Italia con una pregressa diagnosi di tumore. Negli uomini per i 2/3 sono rappresentate da pazienti con una diagnosi di tumore della prostata, del colon e della vescica, mentre nelle donne oltre il 40% è rappresentato da persone con un pregresso tumore della mammella. Questi numeri in continua crescita richiedono un'attenta valutazione per l'impatto sanitario e sociale in termini di programmazione, follow-up e riabilitazione.

Tra le novità di quest'anno l'inserimento di nuovi capitoli che riguardano: alimentazione e tumori, inquinamento atmosferico e tumori, lo screening del colon-retto, i tumori HPV-correlati e i tumori del sistema nervoso centrale. Un'altra novità è la presenza di Fondazione AIOM a testimonianza dell'importanza del coinvolgimento anche dei pazienti oncologici e di chi li rappresenta. In Italia oggi sono accreditati presso AIRTUM quarantasette Registri Tumori e ormai tutte le Regioni italiane hanno avviato un'attività di registrazione. Viene quindi riportata nel volume una mappa delle aree italiane coperte da un'attività di registrazione.

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

Carmine Pinto
Presidente AIOM

Lucia Mangone
Presidente AIRTUM

Fabrizio Nicolis
Presidente Fondazione AIOM

GRUPPO DI LAVORO AIOM – AIRTUM – FONDAZIONE AIOM

AIOM

Stefania Gori

UOC Oncologia Medica – Ospedale “Sacro Cuore – Don Calabria” Negrar (VR)

Giuseppe Altavilla

*Università degli Studi di Messina – UOC Oncologia Medica, AOU Policlinico
“G. Martino” Messina*

Carlo Aschele

SC Oncologia – Ospedale Sant’Andrea – La Spezia

Paolo A. Ascierto

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

Giovanni Bernardo

Medicina Oncologica – Istituto di Cura “Città di Pavia” – Gruppo San Donato

Sergio Bracarda

Dipartimento di Oncologia – UOC Oncologia Medica – Azienda USL Toscana Sudest, Arezzo

Vanna Chiarion Sileni

SSD Oncologia del Melanoma ed Esofago – Istituto Oncologico Veneto IRCCS di Padova

Alessandro Comandone

SC di Oncologia – Ospedale Humanitas Gradenigo Torino

Ferdinando De Vita

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

Massimo Di Maio

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

Maria Teresa Ionta

Gruppo di Lavoro AIOM – AIRTUM – Fondazione AIOM

Laura Locati

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

Giuseppe Lombardi

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

Domenica Lorusso

Ginecologia Oncologica – Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

Marco Merlano

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

Silvia Novello

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

Sandro Pignata

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

Carmine Pinto

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

Francesco Raspagliesi

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

Giovanni Rosti

Oncologia Medica – Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

Antonio Russo

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

Giuseppe Tonini

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

Valter Torri

Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri” IRCCS di Milano

AIRTUM

Lucia Mangone

Registro Tumori Reggiano

Carlotta Buzzoni

Registro Tumori Toscano

Paolo Contiero

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

Emanuele Crocetti

Registro Tumori della Romagna

Luigino Dal Maso

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

Stefano Ferretti

Registro Tumori della provincia di Ferrara

Silvia Francisci

Istituto Superiore di Sanità

Davide Gulino

Banca Dati AIRTUM

Stefano Guzzinati

Registro Tumori del Veneto

Sante Minerba

SC Statistica ed Epidemiologia Asl Taranto – Registro Tumori Taranto

Diego Serraino

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

Sabina Sieri

*Unità di Epidemiologia e Prevenzione – Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori
di Milano*

Giorgia Stoppa

Banca Dati AIRTUM

Marco Zappa

Osservatorio Nazionale Screening

FONDAZIONE AIOM

Fabrizio Nicolis

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

Roberto Bordonaro

SC Oncologia Medica – P.O. Garibaldi – Nesima di Catania

Alessandro Comandone

SC di Oncologia – Ospedale Humanitas Gradenigo Torino

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 favorevoli, fattori di crescita, ma anche cellule che *mangiano o uccidono* la cellula tumorale.

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

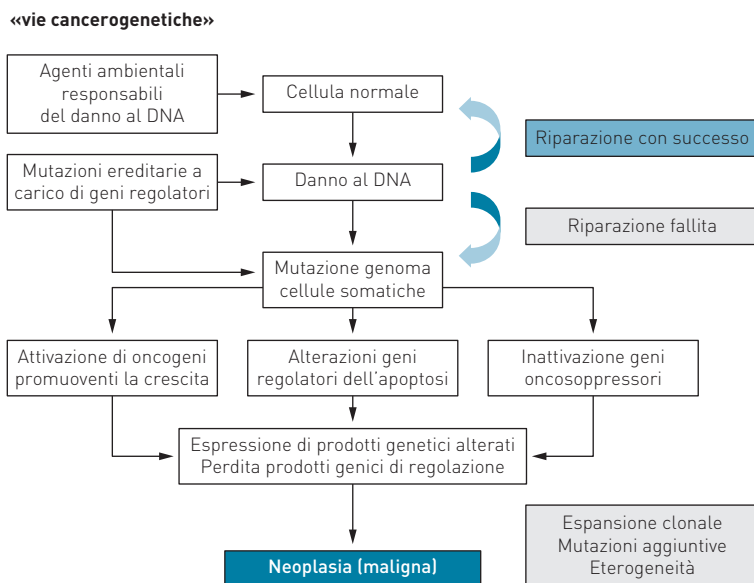


FIGURA 1. Le vie della cancerogenesi.

Quali sono i fattori di rischio dei tumori?

Le cause note delle alterazioni del DNA nella genesi del cancro sono di vari ordini: si ipotizzano cause di tipo ambientale, genetiche, infettive, legate agli stili di vita e *fattori casuali*.

La quota di tumori attribuibili ai vari fattori di rischio è riportata nella Tabella 1: negli USA il fumo di tabacco da solo è responsabile del 33% delle neoplasie; un altro 33% è legato ai cosiddetti *stili di vita* (dieta, sovrappeso, abuso di alcool e inattività fisica).

I fattori occupazionali sono responsabili del 5% delle neoplasie.

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

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

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

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

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

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

*American Association for Cancer Research, 2013.

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

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

La lista dei fattori di rischio chiamati in causa nell'etiologia 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 "genes multi-fattoriale". 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.

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.

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

TABELLA 2. Agenti cancerogeni per l'uomo e relativi tumori associati. IARC, 2011 (modificata da: Coglianò VJ, Baan R, Straif K, et al. Preventable exposures associated with human cancers. J Natl Cancer Inst 2011; 103 (24):1827-39. doi: 10.1093/jnci/djr483. Epub 2011 Dec 12).

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

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

Rispetto alla sede, tanto più il tumore è frequente, tanto minori saranno le persone da seguire per riscontrarne una con diagnosi di tumore. Poiché prostata e mammella rappresentano le sedi più frequenti di tumore rispettivamente nei maschi e nelle femmine, la probabilità di ammalarsi sarà pari a uno su 8. Per il tumore del polmone, molto più frequente nel sesso maschile, la probabilità sarà pari a un uomo su 10 e una donna su 36, per il colon-retto la probabilità sarà pari a un uomo su 11 e una donna su 18. 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 471 negli uomini e su 1725 nelle donne.

Quanti nuovi tumori saranno diagnosticati in Italia nel 2017?

Si stima che nel 2017 in Italia verranno diagnosticati poco più di 369.000 nuovi casi di tumore maligno di cui circa 192.000 negli uomini e 177.000 (46%) nelle donne.^{Tabella 5}

Complessivamente in Italia ogni giorno circa 1.000 persone ricevono una nuova diagnosi di tumore maligno infiltrante. La Tabella 5 riporta le stime nazionali prodotte partendo dai dati osservati nei Registri Tumori Italiani sulla base dei livelli di incidenza regionali e i trend area geografica specifici.

Escludendo i tumori della cute (non melanomi), negli uomini prevale il tumore della prostata che rappresenta il 18% di tutti i tumori diagnosticati; seguono il tumore del colon-retto (16%), il tumore del polmone (15%), della vescica (11%) e delle vie urinarie (5%). Tra le donne il tumore della mammella rappresenta il 28% delle neoplasie femminili, seguito dai tumori del colon-retto (13%), del polmone (8%), della tiroide (6%) e del corpo dell'utero (5%).^{Tabella 6}

L'incidenza è influenzata, oltre che dal genere, anche dall'età:^{Tabella 7} nei maschi giovani, il tumore più frequente è rappresentato dal cancro del testicolo, raro negli anziani; a seguire melanomi, LNH, tumori del colon-retto e della tiroide. Nella classe 50-69 anni e negli ultra-settantenni il tumore più frequente è quello della prostata, seguono polmone, colon-retto e vescica. Nella classe 50-69 al 5° posto compaiono i tumori della 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 con percentuali diverse (41% nelle giovani vs 22% nelle anziane). Nelle donne giovani a seguire compaiono tumori della tiroide, melanomi, colon-retto e cervice uterina. Nella classe intermedia seguono i tumori di colon-retto, corpo dell'utero, polmone e tiroide, mentre nelle anziane seguono i tumori di colon-retto, polmone, stomaco e pancreas.

Sede	Maschi	Femmine
Vie aerodigestive superiori*	41	182
Esofago	182	705
Stomaco	32	65
Colon-retto	11	18
Colon	16	25
Retto	35	62
Fegato	33	89
Colecisti e vie biliari	132	145
Pancreas	49	65
Polmone	10	36
Osso	810	1177
Cute (melanomi)	63	81
Mesotelioma	232	773
Sarcoma di Kaposi	471	1725
Tessuti molli	275	445
Mammella	598	8
Utero (cervice)		160
Utero (corpo)		47
Ovaio		74
Prostata	8	
Testicolo	189	
Rene, vie urinarie**	39	90
Parenchima	47	104
Pelvi e vie urinarie	225	678
Vescica***	14	77
Sistema nervoso centrale	98	142
Tiroide	130	49
Linfoma di Hodgkin	281	348
Linfoma non-Hodgkin	44	62
Mieloma	100	143
Leucemie	60	103
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 2008-2013.

*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*	7.200	2.200
Esofago	1.500	600
Stomaco	7.500	5.300
Colon-retto	30.000	23.000
Colon	21.000	16.500
Retto	9.000	6.500
Fegato	8.900	4.000
Colecisti e vie biliari	2.300	2.400
Pancreas	6.600	7.100
Polmone	28.200	13.600
Osso	400	300
Cute (melanomi)	7.300	6.700
Mesotelioma	1.500	400
Sarcoma di Kaposi	700	200
Tessuti molli	1.200	900
Mammella	500	50.500
Utero cervice		2.300
Utero corpo		8.300
Ovaio		5.200
Prostata	34.800	
Testicolo	2.500	
Rene, vie urinarie**	9.000	4.600
Parenchima	7.600	4.000
Pelvi e vie urinarie	1.400	600
Vescica***	21.700	5.300
Sistema nervoso centrale	3.300	2.700
Tiroide	4.300	11.000
Linfoma di Hodgkin	1.200	1.000
Linfoma non-Hodgkin	8.300	6.200
Mieloma	3.100	2.700
Leucemie	5.300	3.900
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	192.000	177.000

TABELLA 5. Numero di nuovi casi tumorali, totale e per alcune delle principali sedi, stimati per il 2017 (popolazione italiana residente da previsioni ISTAT – www.demo.istat.it).

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

**Comprende rene, pelvi e uretere.

***Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

Rango	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1°	Prostata (18%)	Mammella (28%)	Colon-retto (14%)
2°	Colon-retto (16%)	Colon-retto (13%)	Mammella (14%)
3°	Polmone (15%)	Polmone (8%)	Polmone (11%)
4°	Vescica* (11%)	Tiroide (6%)	Prostata (9%)
5°	Rene, vie urinarie** (5%)	Utero corpo (5%)	Vescica* (7%)

TABELLA 6. Primi cinque tumori più frequentemente diagnosticati e proporzione sul totale dei tumori (esclusi i carcinomi della cute) per sesso. Stime per l'Italia 2017.

*Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

**Comprende rene, pelvi e uretere.

Rango	Maschi			Femmine		
	Età			Età		
	0-49	50-69	70+	0-49	50-69	70+
1°	Testicolo (12%)	Prostata (22%)	Prostata (20%)	Mammella (41%)	Mammella (35%)	Mammella (22%)
2°	Cute (melanomi) (9%)	Polmone (14%)	Polmone (17%)	Tiroide (15%)	Colon-retto (12%)	Colon-retto (17%)
3°	Linfoma non-Hodgkin (8%)	Colon-retto (13%)	Colon-retto (14%)	Cute (melanomi) (7%)	Utero corpo (7%)	Polmone (7%)
4°	Colon-retto (8%)	Vescica* (10%)	Vescica* (12%)	Colon-retto (4%)	Polmone (7%)	Pancreas (5%)
5°	Tiroide (8%)	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 2008-2013.

*Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

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

I tumori come causa di morte

I dati dell'Istituto nazionale di statistica (ISTAT) indicano per il 2014 (ultimo anno al momento disponibile) poco più di 177.301 decessi attribuibili a tumore, 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 2014 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

Causa iniziale di morte - European Short List	Maschi	Femmine	Totale
TUMORI	99.412	77.889	177.301
Tumori maligni:	94.933	74.164	169.097
di cui tumori maligni delle labbra, cavità orale e faringe	2.011	906	2.917
di cui tumori maligni dell'esofago	1.359	466	1.825
di cui tumori maligni dello stomaco	5.703	3.854	9.557
di cui tumori maligni del colon, del retto e dell'ano	10.104	8.567	18.671
di cui tumori maligni del fegato e dei dotti biliari intraepatici	6.576	3.339	9.915
di cui tumori maligni del pancreas	5.410	5.776	11.186
di cui tumori maligni della laringe	1.328	172	1.500
di cui tumori maligni della trachea, dei bronchi e dei polmoni	24.177	9.209	33.386
di cui melanomi maligni della cute	1.245	773	2.018
di cui tumori maligni del seno	129	12.201	12.330
di cui tumori maligni della cervice uterina	.	459	459
di cui tumori maligni di altre parti dell'utero		2.508	2.508
di cui tumori maligni dell'ovaio		3.130	3.130
di cui tumori maligni della prostata	7.174		7.174
di cui tumori maligni del rene	2.184	1.187	3.371
di cui tumori maligni della vescica	4.369	1.241	5.610
di cui tumori maligni del cervello e del sistema nervoso centrale	2.384	1.853	4.237
di cui tumori maligni della tiroide	216	317	533
di cui morbo di Hodgkin e linfomi	2.817	2.358	5.175
di cui leucemia	3.304	2.745	6.049
di cui altri tumori maligni del tessuto linfatico/ematopoietico	1.834	1.720	3.554
di cui altri tumori maligni	12.609	11.383	23.992
Tumori non maligni (benigni e di comportamento incerto)	4.479	3.725	8.204

TABELLA 8. Numero di decessi per causa e per sesso osservati in Italia durante l'anno 2014. ISTAT 2014.

che, mediamente, ogni giorno oltre 485 persone muoiono in Italia a causa di un tumore.

I dati riguardanti le aree coperte dai Registri Tumori indicano come prima causa di morte oncologica nella popolazione il tumore del polmone (19%), che risulta essere anche la prima causa di morte fra gli uomini (26%), mentre fra le donne è il tumore della mammella la causa più frequente (17%), seguiti dai tumori del colon-retto (10% tra gli uomini e 12% tra le donne) e dal tumore della prostata tra gli uomini (8%) e 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 14% dei decessi tra i giovani (0-49 anni), il 30% tra gli adulti (50-69 anni) e il 26% tra gli ultrasettantenni. Il tumore della mammella è la prima causa di morte oncologica per le donne in tutte le fasce di età rappresentando

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

TABELLA 9. Prime cinque cause di morte oncologica e proporzione sul totale dei decessi oncologici per sesso. Pool AIRTUM 2008-2013.

Rango	Maschi			Femmine		
	Età			Età		
	0-49	50-69	70+	0-49	50-69	70+
1°	Polmone (14%)	Polmone (30%)	Polmone (26%)	Mammella (29%)	Mammella (22%)	Mammella (15%)
2°	Sistema nervoso centrale (10%)	Colon-retto (10%)	Colon-retto (11%)	Polmone (9%)	Polmone (14%)	Colon-retto (13%)
3°	Colon-retto (8%)	Fegato (8%)	Prostata (10%)	Colon-retto (7%)	Colon-retto (10%)	Polmone (10%)
4°	Leucemie (8%)	Pancreas (7%)	Fegato (7%)	Ovaio (6%)	Pancreas (7%)	Pancreas (8%)
5°	Fegato (7%)	Stomaco (6%)	Stomaco (7%)	Sistema nervoso centrale (6%)	Ovaio (7%)	Stomaco (7%)

TABELLA 10. Prime cinque cause di morte oncologica e proporzione sul totale dei decessi per tumore per sesso e fascia di età. Pool AIRTUM 2008-2013.

il 29% dei decessi tra le giovani (0-49 anni), il 21% tra le adulte (50-69 anni) e il 16% 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.

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

Sede	Maschi	Femmine
Vie aerodigestive superiori*	87	447
Esofago	198	874
Stomaco	45	96
Colon-retto	27	48
Colon	35	61
Retto	113	220
Fegato	39	101
Colecisti e vie biliari	180	190
Pancreas	53	71
Polmone	11	46
Osso	1.053	1.725
Cute (melanomi)	294	535
Tessuti molli	728	1.026
Mammella	1.942	32
Utero totale		133
Ovaio		108
Prostata	39	
Testicolo	4.167	
Rene, vie urinarie	101	270
Vescica	58	342
Sistema nervoso centrale	126	184
Tiroide	1.213	1.124
Linfoma di Hodgkin	1.191	2.174
Linfoma non-Hodgkin	108	170
Mieloma	174	242
Leucemie	80	149
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 2008-2013.

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

più avanzate (ad esempio polmone e stomaco). Per i tumori che invece sono frequenti anche in età più giovanile, come la tiroide, l'invecchiamento della popolazione dovrebbe portare a una riduzione dei casi.

In età infantile (0-14 anni) si trova una quota molto limitata del totale dei tumori (meno dello 0,5% dei tumori). Nelle prime decadi della vita, la frequenza dei tumori è infatti molto bassa, pari a qualche decina di casi ogni 100.000 bambini ogni anno; dopo i 35 anni si supera il centinaio di casi, mentre dopo i 60 anni si osserva un netto incremento dell'incidenza, arrivando a superare il migliaio di casi ogni 100.000 persone/anno.

È evidente che le modificazioni delle caratteristiche demografiche sono determinanti nell'influenzare il numero di tumori diagnosticati. In considerazione dell'aumentare dell'aspettativa di vita e dell'allungamento della vita media con incidenza costante, il numero complessivo delle nuove diagnosi tumorali tenderà ad aumentare nel tempo.

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

Confrontando infatti i *tassi grezzi* (numero di casi di tumore sulla popolazione) e i *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 struttura per età della popolazione (*pallini pieni*) mentre il tasso standardizzato assume artificialmente che la popolazione abbia conservato la stessa struttura per età che aveva nel 1999, ovvero che non sia invecchiata (*pallini vuoti*).

È evidente come, per il solo effetto dell'età, i tassi grezzi siano più elevati di quelli

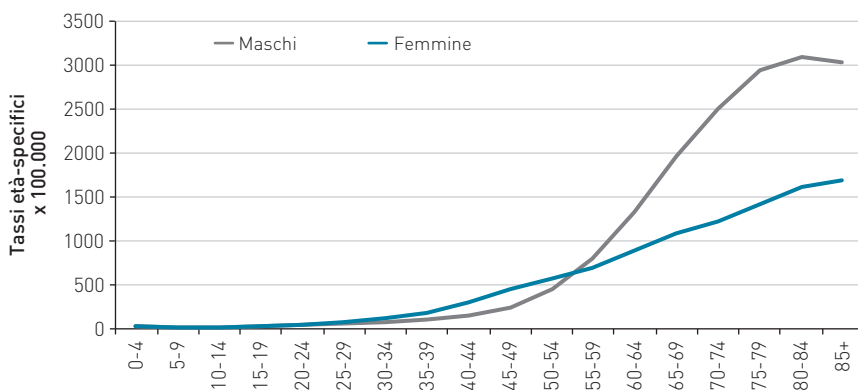


FIGURA 2. AIRTUM 2008-2013. Tassi età-specifici (x 100.000) per sesso. Tutti i tumori esclusi carcinomi della cute.

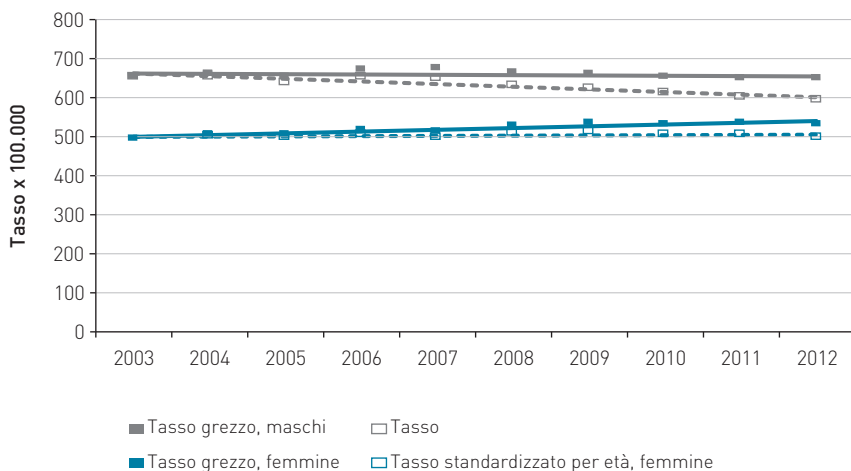


FIGURA 3. AIRTUM 1999-2011. Trend di incidenza per tutti i tumori (esclusi carcinomi della cute), tassi grezzi e standardizzati (popolazione AIRTUM 1999), maschi e femmine.

standardizzati. Questa differenza, presente nei due sessi, è determinata dall'invecchiamento e porta a un consistente incremento nel numero delle diagnosi nel 2012. Nell'intervallo di tempo considerato (13 anni) si è osservato un aumento del 4% del numero delle nuove diagnosi oncologiche annuali, ma questo aumento è nella sua totalità dovuto all'invecchiamento della popolazione. Considerando infatti il tasso standardizzato, si osserva addirittura una diminuzione di incidenza (-5%). Tra le donne si è osservato un incremento dell'8%, di cui il 5% è attribuibile all'invecchiamento della popolazione.

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 comorbilità. ^{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 79,8 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.

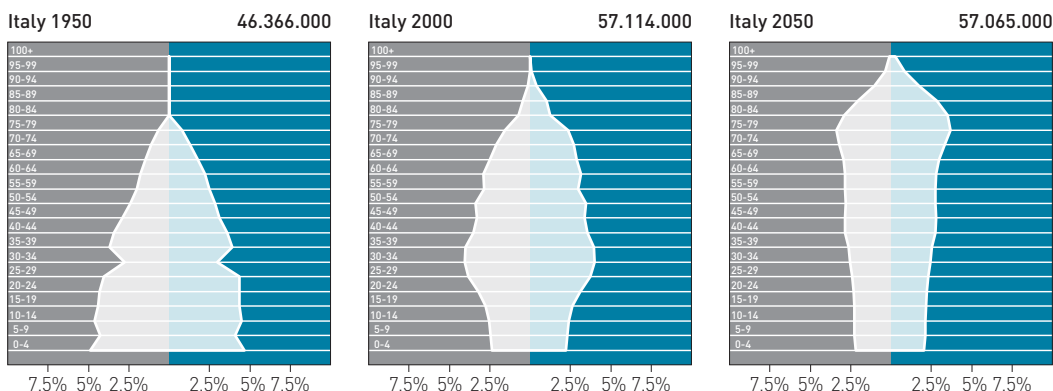


FIGURA 4. Struttura per età della popolazione italiana (<http://populationpyramid.net/it>).

	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.

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 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

	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*	631	1.852	86	414	86	393
Esofago	5.129	20.001	491	2.084	306	1.124
Stomaco	1.070	1.235	122	250	45	94
Colon-retto	379	375	34	53	17	29
Colon	618	580	51	76	24	38
Retto	986	1.059	103	169	56	108
Fegato	931	3.922	99	385	51	119
Colecisti e vie biliari	7.143	8.696	513	531	182	205
Pancreas	1.653	2.248	158	240	74	92
Polmone	569	744	31	93	14	63
Osso	1.710	2.598	3.390	4.762	2.817	3.922
Cute (melanomi)	306	221	170	235	145	277
Mesotelioma	12.501	28.572	665	2.501	366	1.163
Sarcoma di Kaposi	3.704	33.334	1.852	11.112	761	2.174
Tessuti molli	1.343	1.852	944	1.361	544	1.026
Mammella		42		18		21
Utero cervice		451		427		590
Utero corpo		635		90		113
Ovaio		503		175		169
Prostata	1.627		20		12	
Testicolo	217		2.084		4.652	
Rene, vie urinarie**	535	1.076	103	267	70	155
Parenchima	565	1.130	118	294	88	186
Pelvi e vie urinarie	10.001	22.223	791	2.778	325	935
Vescica***	486	1.588	43	231	20	123
Sistema nervoso centrale	572	770	273	432	208	292
Tiroide	364	108	311	124	575	328
Linfoma di Hodgkin	493	538	1.235	1.905	1.380	2.021
Linfoma non-Hodgkin	324	474	129	182	83	117
Mieloma	2.632	3.774	327	444	153	223
Leucemie	412	521	220	389	104	190
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	27	17	5	7	3	5

TABELLA 14. Numero di soggetti che è necessario seguire nel corso della vita, da 0 a 49 anni, da 50 a 69 anni e da 70 a 84 anni, per trovarne uno che sviluppi un tumore, per sesso e tipo tumorale. Pool AIRTUM 2008-2013.

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

**Comprende rene, pelvi e uretere.

***Comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

uterina. Nella fascia 50-69 anni, rimane sempre elevata la probabilità di sviluppare un tumore della mammella ma al secondo posto sale drammaticamente il polmone e poi colon-retto, vescica e VADS. Nelle donne più anziane le sedi tumorali più probabili sono mammella, colon-retto, polmone, pancreas e stomaco.

2 Prevalenza e guarigione

LUIGINO DAL MASO¹, STEFANO GUZZINATI², SILVIA FRANCISCI³ E AIRTUM WORKING GROUP
¹SOC Epidemiologia Oncologica, Centro di Riferimento Oncologico, IRCCS, Aviano -
Registro Tumori del Friuli Venezia Giulia
epidemiology@cro.it
²Registro Tumori del Veneto, Regione Veneto, Padova
³Centro Nazionale per la prevenzione delle malattie e la promozione della salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Cos'è la prevalenza?

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

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

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

È stato mostrato che la prevalenza dei tumori ha seguito andamenti lineari nei primi anni '2000^{1,2} e, per questo, è ragionevole ipotizzare che tali andamenti si mantengano, almeno nel breve-medio periodo e per le principali sedi tumorali. Con questa assunzione, è stata effettuata la proiezione al 1.1.2017 del numero di persone che vivevano in Italia dopo una diagnosi tumorale.¹

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

Nel 2017, sono oltre 3 milioni e trecentomila (3.304.648) gli italiani che vivono dopo una diagnosi di tumore, che rappresentano il 5,4% dell'intera popolazione italiana (uno su 19). Un milione e mezzo sono maschi (1.517.713), pari al 46% del totale e al 5,1% della popolazione maschile, e 1.786.935 femmine (54% dei casi prevalenti e 5,6% della popo-

lazione femminile).^{Tabella 15} Nei maschi, la diagnosi progressa più frequente riguarda il tumore della prostata che ha interessato 484.170 persone, seguito da quelli del colon-retto (248.852) e della vescica (239.966). Questi tre tipi di tumore hanno rappresentato quasi i 2/3 (64%) di tutti i casi prevalenti.^{Figura 5} La diagnosi di tumore della mammella è di gran lunga la più frequente nelle donne prevalenti: sono 766.957 ad aver avuto questa esperienza, quasi la metà (43%) del totale. Gli altri tipi di tumore più frequenti nelle donne sono il tumore del colon-retto (215.621), della tiroide (141.935) e dell'endometrio (corpo dell'utero, 118.807). I primi quattro tipi di tumore rappresentano il 70% di tutte le diagnosi registrate nelle donne in Italia.^{Figura 5}

È importante notare che, rispetto ai dati osservati nel 2010, le proiezioni al 2017 mostrano un aumento considerevole, pari al 24%, del numero di persone che vivono dopo una diagnosi di tumore.^{Tabella 15} In particolare, quelli che vivono dopo un tumore della prostata sono aumentati del 57% in 7 anni. Poco meno è aumentato il numero di persone (+52% in entrambi i sessi) che ha ricevuto una diagnosi di tumore della tiroide, di melanoma cutaneo (+43%) e di tumore del testicolo (+41%). Incrementi diversi nei due sessi si prevedono solo per i casi prevalenti di tumore del polmone (+46% nelle donne e +17% nei maschi). L'unico tipo di tumore di cui si prevede una diminuzione sostanziale dal 2010 al 2017, anche in termini di prevalenza, è quello della cervice uterina (-10%),

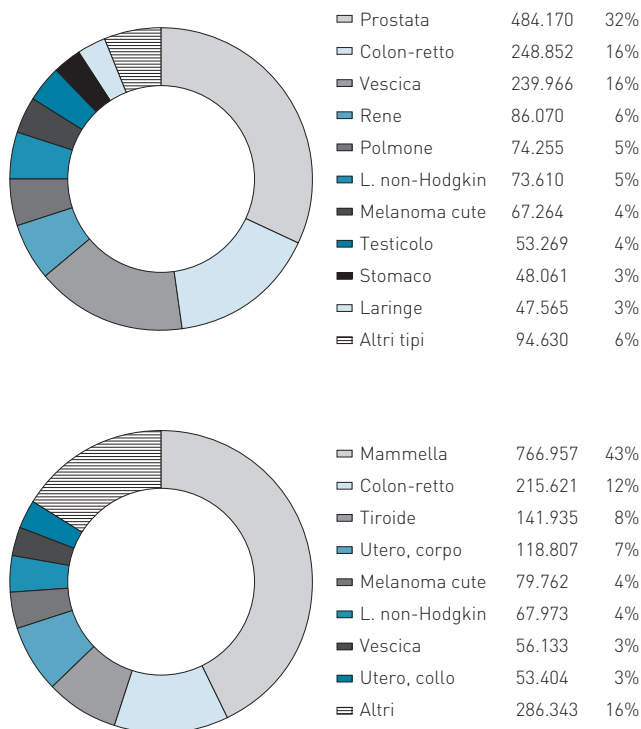


FIGURA 5. Distribuzione dei tipi di tumore più frequenti nei casi prevalenti in Italia nel 2017 per sesso.

Tipo di neoplasia	Persone			Variazione 2010-2017 (%)		
	Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine	Totale
Tutti i tipi*	1.517.713	1.786.935	3.304.648	26%	23%	24%
Vie aerodigestive superiori	33.083	19.751	52.834	23%	27%	24%
Stomaco	48.061	33.140	81.201	4%	-8%	-1%
Colon-retto	248.852	215.621	464.473	33%	24%	29%
Laringe	47.565	5.005	52.570	5%	12%	6%
Polmone	74.255	35.139	109.394	17%	46%	25%
Melanoma cute	67.264	79.762	147.026	49%	38%	43%
Mammella femminile		766.957	766.957		26%	26%
Cervice uterina		53.404	53.404		-10%	-10%
Endometrio (corpo dell'utero)		118.807	118.807		14%	14%
Ovaio		49.102	49.102		7%	7%
Prostata	484.170		484.170	57%		57%
Testicolo	53.269		53.269	41%		41%
Rene	86.070	43.576	129.646	36%	22%	31%
Vescica	239.966	56.133	296.099	24%	16%	22%
Cervello e SNC	19.253	24.632	43.885	20%	6%	12%
Tiroide	38.495	141.935	180.430	51%	52%	52%
Linfoma di Hodgkin	33.849	26.012	59.860	22%	27%	24%
Linfoma non-Hodgkin	73.610	67.973	141.584	29%	25%	27%
Leucemie	42.665	36.541	79.207	18%	17%	17%

TABELLA 15. Numero di persone che vivevano nel 2017 dopo una diagnosi di tumore per sesso.[^]

SNC = Sistema Nervoso Centrale.

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

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

mentre sostanzialmente stabile (variazioni <10%) è il numero di persone che vive dopo una diagnosi di tumore dello stomaco (-1%), della laringe (+6%) e dell'ovaio (+7%).

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

La sopravvivenza per i tumori pediatrici è molto aumentata negli ultimi 40 anni nei Paesi economicamente più sviluppati,^{3,4} con un conseguente aumento dei pazienti vivi molti anni dopo la diagnosi (*lungo-sopravvivenenti*) e di quanti possono considerarsi

guariti dal tumore sviluppato durante l'infanzia.^{3,5,6} I *lungo-sopravvissuti* rappresentano non solo un gruppo rilevante dal punto di vista sociale e di salute pubblica, ma anche in termini di ricerca sulle caratteristiche biologiche e sugli effetti a lungo termine delle neoplasie pediatriche e delle terapie cui sono stati sottoposti questi pazienti.⁷

Uno studio recentemente pubblicato⁸ ha consentito di distinguere, tra il totale dei casi prevalenti, quelli che vivono dopo una diagnosi di tumore in età pediatrica (0-14 anni).

Nel 2010, erano 44.135 gli italiani che vivevano dopo una diagnosi di tumore in età pediatrica, pari a 73 italiani ogni 100.000 residenti e all'1,7% di tutti i prevalenti,^{Tabella 16} 10.677 con diagnosi di tumore del sistema nervoso centrale e quasi altrettanti (10.199) con leucemia. Tra i prevalenti 2010, il 54% era di sesso maschile, il 64% aveva avuto la diagnosi di tumore da almeno 15 anni (diagnosi antecedente al 1995) e circa un quarto aveva superato i 40 anni di età.

Tipo di neoplasia*	Sesso	Prevalenza, tutte le età		Gruppi di età						Diagnosi prima del 1995 (%)
		Persone	Tasso (per 100.000)	0-14	15-29	30-39	40-49	50-59	≥60	
Tutti i tipi	Entrambi	44.135	73	8.934	15.039	9.796	6.156	2.722	1.488	64
	Maschi	23.687	81	5.110	7.684	5.611	3.251	1.333	698	64
	Femmine	20.448	65	3.824	7.355	4.185	2.905	1.389	790	65
Leucemia linfoblastica	Entrambi	10.199	17	2.724	3.881	2.272	1.175	147	0	56
	Maschi	4.797	16	1.413	1.981	940	458	5	0	52
	Femmine	5.402	17	1.311	1.900	1.332	717	142	0	60
Cervello e SNC	Entrambi	10.677	18	1.141	2.242	2.477	2.517	1.417	883	81
	Maschi	5.050	17	626	1.128	1.151	1.158	580	407	79
	Femmine	5.627	18	515	1.114	1.326	1.359	837	476	83
Linfoma di Hodgkin	Entrambi	3.081	5	315	1.435	560	496	227	48	53
	Maschi	1.831	6	194	830	349	296	140	22	55
	Femmine	1.250	4	121	605	211	200	87	26	50

TABELLA 16. Persone vive in Italia nel 2010 dopo una diagnosi di tumore in età pediatrica (0-14 anni) per tipo di tumore, sesso ed età alla prevalenza.

*Sono mostrati i tre tipi di tumore più frequenti.

La Figura 6 mostra la prevalenza per gruppi di età osservata dai registri; la prevalenza raggiunge il valore massimo a 15-19 anni, con 180 casi per 100.000 adolescenti (uno ogni 550), e decresce rapidamente a meno di 50 casi per 100.000 dopo i 45 anni di età.

Quanti sono i pazienti guariti ?

Per le stime degli indicatori di guarigione dopo diagnosi di tumore sono stati utilizzati modelli statistici adatti a misurare: a) la proporzione di pazienti guariti, che raggiungeranno nel tempo lo stesso tasso di mortalità della popolazione generale (il

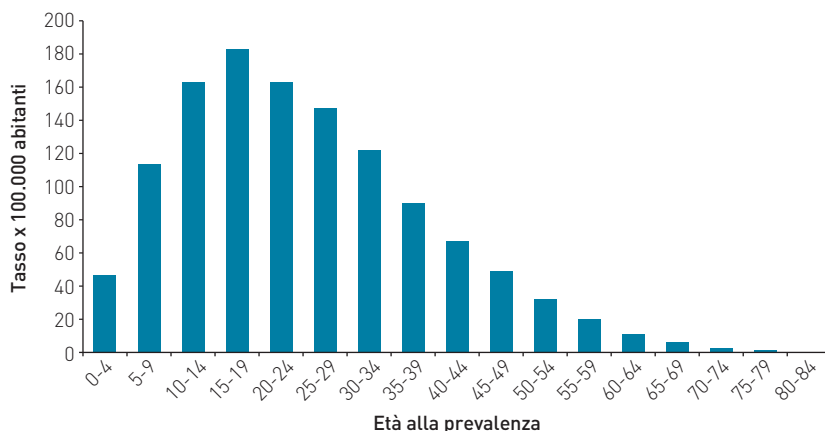


FIGURA 6. Distribuzione per età della prevalenza completa al 1.1.2010 (per 100.000 abitanti) dopo una diagnosi di tumore in età pediatrica (0-14 anni) in Italia. Maschi e femmine.

termine tecnico è *cure fraction*: *frazione di guarigione*); b) il *tempo per la guarigione*, ovvero il numero n di anni dopo la diagnosi necessari affinché la sopravvivenza nei successivi 5 anni, condizionata al fatto di essere vivi ad n , superi la soglia convenzionale del 95%. Raggiunta questa soglia, i tassi di mortalità nei pazienti neoplastici diventano sovrapponibili a quelli della popolazione generale (differenze clinicamente irrilevanti e trascurabile eccesso di mortalità dovuto al tumore); c) la proporzione di pazienti *già guariti* (already cured), cioè sopravvissuti da un numero di anni superiore al *tempo per la guarigione*.^{1,9,10}

Per il 2017 si prevede che le persone con una diagnosi di tumore da oltre 5 anni, che rappresentavano il 60% del totale dei pazienti prevalenti nel 2010^{Tabella 17} e il 2,7% della popolazione italiana (oltre un milione e mezzo di persone),¹ saranno circa due milioni. I pazienti la cui diagnosi risaliva a oltre 10 anni erano il 35% del totale (1,6% della popolazione italiana). In particolare, circa due terzi delle donne prevalenti dopo un tumore della mammella sono stati diagnosticati da oltre 5 anni. Percentuali analoghe sono state osservate per le persone che vivono dopo una diagnosi di tumori della vescica, testa e collo, linfomi non-Hodgkin, endometrio, rene, tiroide e melanoma.

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

Per alcune sedi neoplastiche, la maggioranza dei pazienti guarisce, in particolare questo accade per il 94% delle persone con una pregressa diagnosi di tumore ai testicoli, per il 76% di quelli con diagnosi di tumore della tiroide, per il 74% delle donne con tumore della cervice uterina, per il 72% nel caso del linfoma di Hodgkin e per il 67% dei pazienti con tumore del sistema nervoso centrale, quasi tutti, in quest'ultimo caso, diagnosticati in età pediatrica (si veda il paragrafo precedente).^{Tabella 17}

Va notato, invece, che per le donne che hanno avuto una diagnosi di tumore della mammella, l'eccesso di mortalità rispetto alla popolazione generale diventa trascurabile

Tipo di tumore*	Tempo dalla diagnosi (anni)		Già guariti** (tutte le età)	Frazione di guarigione		Tempo per la guarigione (anni)		
	>5	>10		N.	60-74 anni***		60-74 anni***	
					M	F	M	F
Tutti i tipi	60%	35%	27%	25%	37%	-	-	
Mammella	66%	40%	16%	-	52%	-	20	
Colon-retto	56%	32%	37%	43%	47%	9	8	
Prostata	46%	14%	0%	42%	-	>20	-	
Vescica	61%	35%	2%	28%	28%	>20	>20	
Tiroide	60%	33%	76%	84%	95%	4	1	
Testa e collo	67%	45%	23%	30%	32%	18	17	
Linfomi non-Hodgkin	61%	36%	2%	18%	14%	>20	>20	
Corpo dell'utero	70%	47%	53%	-	62%	-	9	
Melanoma cutaneo	63%	38%	44%	54%	66%	10	10	

TABELLA 17. Percentuale di pazienti che vivevano nel 2010 dopo una diagnosi di tumore per tipo di tumore (prevalenza completa), per tipo di tumore, tempo dalla diagnosi, percentuale di pazienti già guariti, frazione di guarigione e tempo per la guarigione.

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

**Proporzione di pazienti che ha raggiunto un'attesa di vita simile alla popolazione generale.

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

solo dopo circa 20 anni dalla diagnosi. Ne consegue una stima di donne guarite di appena il 16%, circa 90.000 donne, anche se le altre, che pure mantengono un rischio di mortalità superiore a quello delle loro coetanee non affette da tumore, nella maggior parte dei casi non moriranno a causa della malattia.

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

Discussione, conclusioni e conseguenze

I dati dell'Associazione Italiana dei Registri Tumori indicano un costante aumento del numero degli italiani che vivono dopo una diagnosi di tumore - circa il 3% l'anno. Il numero di prevalenti che era di 2 milioni e 244 mila nel 2006 è aumentato sino a oltre 3,3 milioni nel 2017. Uno su quattro è tornato ad avere la stessa aspettativa di vita della popolazione generale e può considerarsi guarito.

Va ricordato che, come tutti gli altri indicatori epidemiologici, anche quelli che riguardano la sopravvivenza a lungo termine e la guarigione dopo tumore rappresentano delle medie riferite a gruppi di popolazione, cioè a un ampio numero di pazienti seguiti nel tempo. Inoltre, la definizione di guarigione dopo un tumore, basata sulla sopravvivenza relativa condizionata a 5 anni >95%, rimane arbitraria, anche se validata da numerosi studi internazionali.¹⁰⁻¹³

Queste stime, inoltre, sono esclusivamente *quantitative* e valutano quando il rischio di morte dovuto al tumore diventa trascurabile, senza esaminare indicatori altrettanto importanti quali la qualità della vita e la presenza di eventuali disabilità successive alla malattia o di recidive^{14,15} e non consentono direttamente una valutazione economica dei percorsi di cura.¹⁶

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

Studi che implementino informazioni epidemiologiche e cliniche (stadio e caratteristiche biologiche della malattia, trattamenti, ricadute di malattia) sono sempre più necessari per supportare le riflessioni su come aggiornare le linee guida per le visite di controllo da proporre a molti anni di distanza dalla diagnosi ai pazienti oncologici – o meglio a molti ex-pazienti.¹⁷ Permetteranno, inoltre, di perseguire un'organizzazione più efficiente dei servizi assistenziali per i pazienti, quando la fase dell'acuzie è superata e il rischio di sviluppare recidive o morire per la malattia diventa, di fatto, trascurabile.

Le conseguenze per i pazienti sono ancora più importanti. Possiamo affermare che i tumori non solo sono curabili, ma anche guaribili dato che oltre un quarto dei pazienti è tornato ad avere la stessa aspettativa di vita della popolazione generale, cioè di chi non ha mai avuto una diagnosi di tumore. La conferma che un pieno recupero è possibile ha importanti ricadute in 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.^{18,19}

Bibliografia

1. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. Italian cancer figures, report 2014: Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 [6 Suppl. 1]:1-144. <http://www.registri-tumori.it/cms/it/Rapp2014>.
2. De Moor JS, Mariotto AB, Parry C, et al. Cancer survivors in the United States: prevalence across the survivorship trajectory and implications for care. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22:561-70.
3. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2012. Cancer in children and adolescents. *Epidemiol Prev* 2013; 37 [Suppl. 1]:S1-296. Available: <http://www.registri-tumori.it/cms/it/Rapp2012>, accessed on February 7, 2017.
4. Gatta G, Botta L, Rossi S, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EURO CARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15:35-47.
5. Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, et al. Long-term survivors of childhood cancers in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18:1033-40.
6. Phillips SM, Padgett LS, Leisenring WM, et al. Survivors of childhood cancer in the United States: prevalence and burden of morbidity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24:653-63.
7. Robison LL, Hudson MM. Survivors of childhood and adolescent cancer: life-long risks and responsibilities. *Nat Rev Cancer* 2014; 14:61-9.
8. Francisci S, Guzzinati S, Dal Maso L, et al. AIRTUM Working Group. An estimate of the number of people in Italy living after a childhood cancer. *Int J Cancer* 2017; 140(11):2444-50.
9. De Angelis R, Capocaccia R, Hakulinen T, et al. Mixture models for cancer survival analysis: application to population-based data with covariates. *Stat Med* 1999; 18:441-54.
10. 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.
11. Smastuen M, Aagnes B, Johannsen TB, et al. Long-term cancer survival: patterns and trends in Norway 1965-2007. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2008.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. McCabe MS, Bhatia S, Oeffinger KC, et al. American society of Clinical Oncology Statement: achieving high-quality cancer survivorship care. *J Clin Oncol* 2013; 31:631-40.
16. Francisci S, Guzzinati S, Mezzetti M, et al. Cost profiles of colorectal cancer patients in Italy based on individual patterns of care. *BMC Cancer* 2013; 13:329.
17. AA.VV. 2015. Consensus Conference "Dalla pratica del Follow up alla cultura di Survivorship care". Disponibile su <http://www.aiom.it/professionisti/documenti-scientifici/position-paper/consensus-follow-up-2015/1,763,1>.
18. 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* 2017; 11(4):431-7.
19. Dumas A, De Vathaire F, Vassal G. Access to loan-related insurance for French cancer survivors. *Lancet Oncol* 2016; 17:1354-6.

3 La sopravvivenza per tumore in Italia

CARLOTTA BUZZONI E AIRTUM WORKING GROUP
Registro Tumori Toscano
c.buzzoni@ispo.toscana.it

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.

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}

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

Nelle Tabelle 18 e 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 2005-2009¹ rispetto a quelli diagnosticati nei quinquenni 1990-1994,² 1995-1999³ e 2000-2004.⁴ La sopravvivenza a 5 anni

	1990-94 ²	1995-99 ³	2000-04 ⁴	2005-09 ¹
Vie aerodigestive superiori*	34	56	55	57
Esofago	7	12	11	13
Stomaco	26	30	30	31
Colon	52	58	59	66
Retto	47	53	57	62
Colon-retto	50	57	59	65
Fegato	7	11	15	21
Colecisti e vie biliari	11	14	17	17
Pancreas	4	5	6	7
Polmone	10	12	13	15
Osso	44	62	50	60
Cute (melanomi)	71	80	82	85
Mesotelioma	-	8	8	9
Sarcoma di Kaposi	-	77	85	85
Tessuti molli	60	62	63	64
Prostata	65	79	88	91
Testicolo	93	88	91	91
Parenchima renale	60	64	67	70
Pelvi e vie urinarie	-	58	62	60
Vescica**	70	72	79	80
Sistema nervoso centrale	17	19	21	23
Tiroide	75	79	88	90
Linfoma di Hodgkin	74	80	81	82
Linfoma non-Hodgkin	51	53	59	63
Mieloma	32	43	46	51
Leucemie	32	43	46	48
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	39	46	51	54

TABELLA 18. Uomini. Confronto nel tempo della sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi (standardizzata per età) per periodo di incidenza 1990-1994, 1995-1999, 2000-2004 e 2005-2009 (Pool AIRTUM).

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

**Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

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%).

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

	1990-94 ²	1995-99 ³	2000-04 ⁴	2005-09 ¹
Vie aerodigestive superiori*	50	56	56	58
Esofago	11	12	14	13
Stomaco	30	35	36	34
Colon	53	60	61	66
Retto	49	56	58	63
Colon-retto	52	59	60	65
Fegato	9	12	16	20
Colecisti e vie biliari	11	14	16	15
Pancreas	5	8	9	9
Polmone	11	15	17	19
Osso	53	62	61	65
Cute (melanomi)	82	87	89	89
Mesotelioma	-	8	9	9
Sarcoma di Kaposi	-	77	89	85
Tessuti molli	53	65	65	64
Mammella	81	83	85	87
Utero cervice	66	65	68	68
Utero corpo	77	76	76	77
Ovaio	37	36	38	40
Parenchima renale	61	66	70	72
Pelvi e vie urinarie	-	58	56	60
Vescica**	72	72	76	78
Sistema nervoso centrale	19	20	27	26
Tiroide	86	88	91	95
Linfoma di Hodgkin	79	80	85	87
Linfoma non-Hodgkin	57	58	61	67
Mieloma	37	44	47	51
Leucemie	33	44	45	47
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	55	58	60	63

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

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

**Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

diagnostica, anche una certa quota di sovra-diagnosi, 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 4), 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. Il rapporto benefici/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 (comorbidità) che controindicano l'applicazione dei protocolli terapeutici più efficaci o comunque, pur non controindicandoli, possono aumentare la sensibilità agli effetti collaterali delle terapie.

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

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

Sede	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
Sarcoma 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
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
	15-54	55-64	65-74	75-84	85+
Prostata	95	96	96	88	52

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

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

**Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

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, 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 EUROCARE-5)⁸ per le principali sedi tumorali per uomini e donne assieme.

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

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

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

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

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

In Italia si osserva una sopravvivenza più alta che nell'Europa settentrionale (caratterizzata dall'efficienza del sistema sociale e sanitario) per sedi quali laringe, esofago, stomaco, colon, retto, fegato, colecisti e vie biliari, pancreas, polmone, mesotelioma, mam-

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

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

mella, 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,

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).

ovaio, testicolo, linfoma di Hodgkin e leucemia linfocitica acuta, in Italia si riscontrano invece sopravvivenze più basse.

Il confronto con i dati degli Stati Uniti, su un numero maggiore di sedi e anni di incidenza più recenti (stima basata su casi diagnosticati nel periodo 2005-2009 per l'Italia, su casi diagnosticati nel periodo 2006-2012 per gli Stati Uniti), mostra una riduzione del gap della sopravvivenza del fegato tra Italia e USA (AIRTUM 20% vs USA 18%) e un allineamento del dato della cervice uterina. Per molte sedi la sopravvivenza negli USA 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%).

Bibliografia

1. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia - Rapporto 2016. Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2017; 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.

4 Gli andamenti temporali

STEFANO GUZZINATI¹, CARLOTTA BUZZONI² E AIRTUM WORKING GROUP

¹Registro Tumori del Veneto, Regione Veneto, Padova

²Registro Tumori Toscano

c.buzzoni@ispo.toscana.it

Gli andamenti temporali di incidenza e mortalità

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

I dati relativi ai trend temporali sono calcolati al netto dell'invecchiamento della popolazione, sia per la mortalità sia per l'incidenza, e si riferiscono alla casistica dell'area di attività dei Registri Tumori italiani del periodo 2003-2012 proiettata fino al 2017.

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

In generale in Italia, nel periodo 2003-2017, si conferma una diminuzione di incidenza per tutti i tumori nel sesso maschile (-1,8% per anno dal 2007) legata principalmente alla riduzione dei tumori del polmone e della prostata e un andamento sostanzialmente stabile per i tumori femminili.^{Figura 7A-B} Anche la mortalità per tutti i tumori appare in calo sia negli uomini (-1,2% per anno) sia nelle donne (-0,5% per anno).

Nei grafici seguenti è stata utilizzata la nuova popolazione standard europea (Eurostat 2013, vedi capitolo 11).

Variazioni di incidenza e di mortalità

Considerando le incidenze delle singole sedi tumorali, negli uomini appaiono in calo i tumori delle vie aerodigestive superiori (VADS), dello stomaco, del colon-retto, del fegato, del polmone, della prostata e della vescica. Nelle donne sono in calo i tumori delle vie aerodigestive superiori, dello stomaco, del retto, del fegato, delle vie biliari, del corpo dell'utero, dell'ovaio e della tiroide.^{Tabella 23}

Per quanto riguarda il tumore del colon-retto, si evidenzia come, grazie ai programmi di screening, l'incidenza del tumore del colon risulti in calo tra gli uomini (-3,2% per anno) e quella del tumore del retto in entrambi i sessi (-3,9% e -3,2% per anno rispettivamente tra uomini e donne).

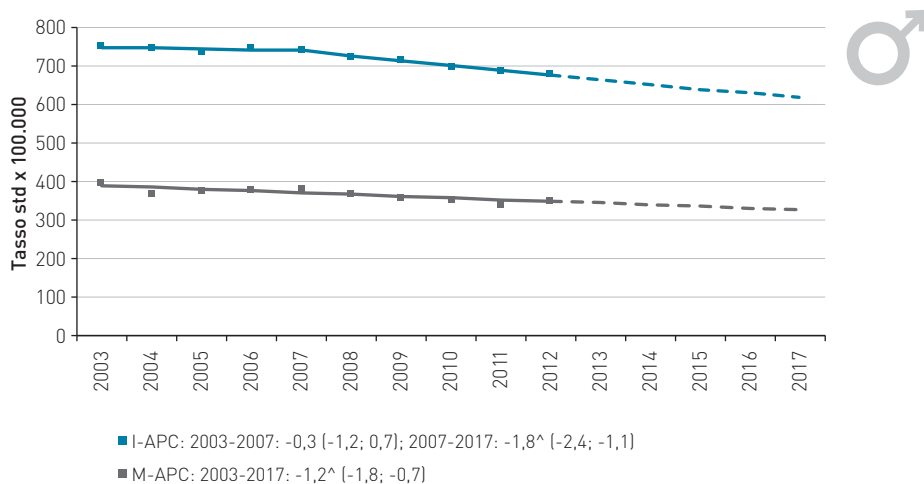


FIGURA 7A. Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

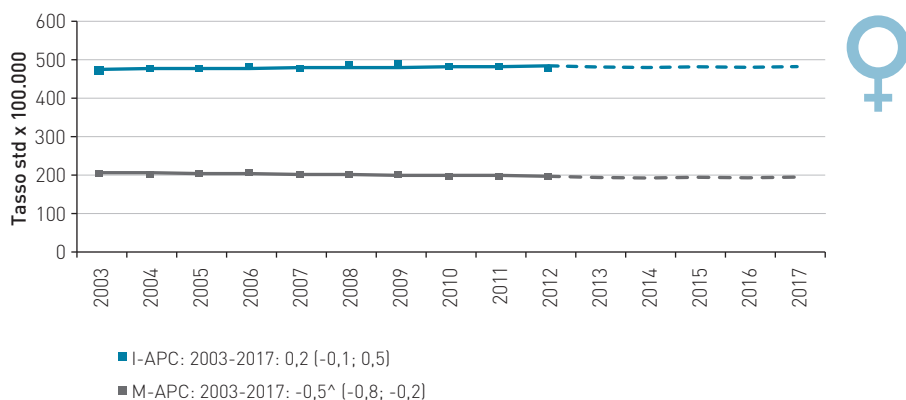


FIGURA 7B. Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (Variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Tra gli uomini sono in aumento i tumori del pancreas, il melanoma, il mesotelioma, il tumore del testicolo e della tiroide, tra le donne sono in aumento i tumori del polmone, il melanoma e il tumore della mammella.

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

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

Nel carcinoma del polmone, risultano in calo negli uomini le forme squamose e in

aumento gli adenocarcinomi, mentre nelle donne aumentano lievemente gli squamosi e, soprattutto, gli adenocarcinomi (+8,4% per anno).

Anche la mortalità per singole sedi appare in calo: ^{Tabella 23} negli uomini diminuisce la mortalità per tumore dell'esofago, dello stomaco, del colon-retto, del fegato, del polmone, della prostata e della vescica. Nelle donne la mortalità cala per carcinoma dello stomaco, del colon-retto, del fegato, delle vie biliari, della mammella, dell'utero e per LNH. Gli andamenti temporali per le singole sedi sono mostrati nelle Figure 8-30, nelle quali è riportata la stima della variazione percentuale media annua (Annual Percent Change), seguita dal simbolo ^ se il trend è in crescita (o diminuzione) statisticamente significativa.

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

TABELLA 23. AIRTUM: trend tumorali 2003-2017 di incidenza e mortalità.

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

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

**Comprende rene, pelvi e uretere.

***Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

Tumore delle vie aerodigestive superiori

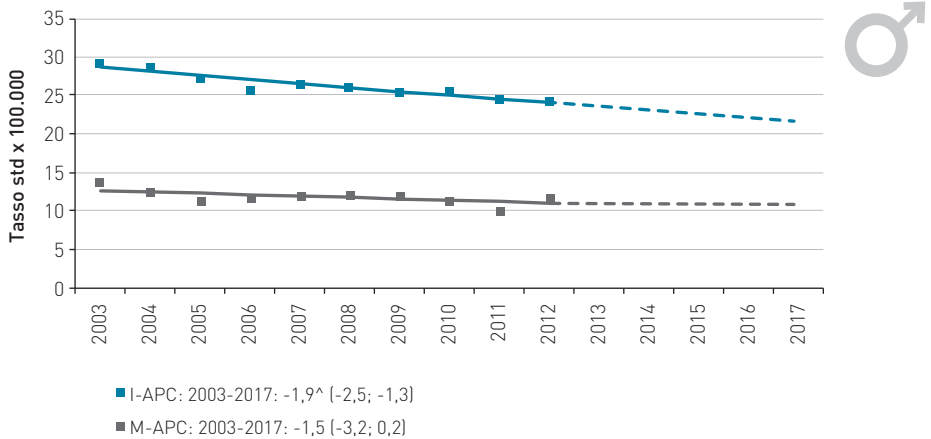


FIGURA 8A. Tumore delle vie aerodigestive superiori, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

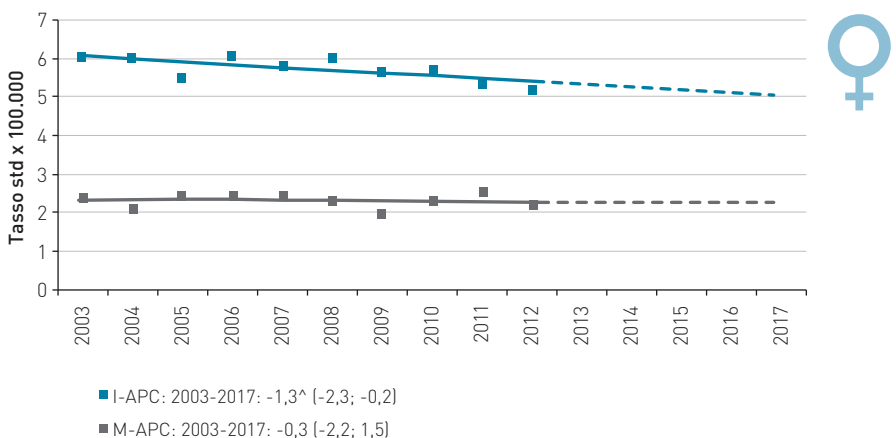


FIGURA 8B. Tumore delle vie aerodigestive superiori, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2015. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Tumore dell'esofago

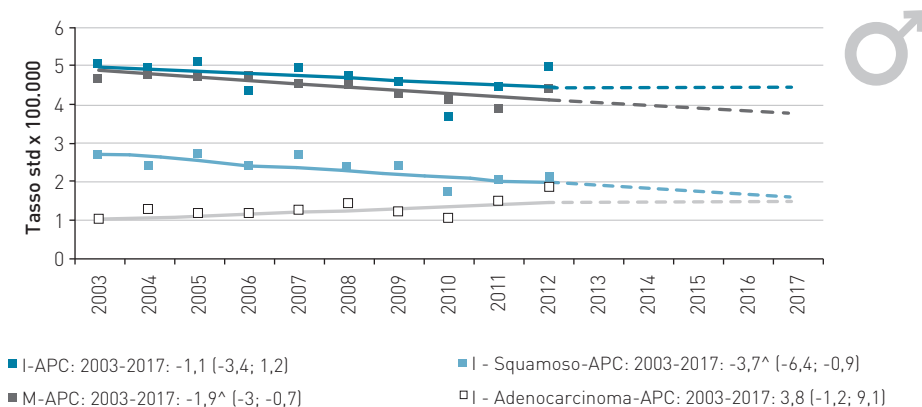


FIGURA 9A. Tumore dell'esofago, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità. Squamoso: ICD-O-3 = 8070-8079, Adenocarcinoma: ICD-O-3 = 8140-8149.

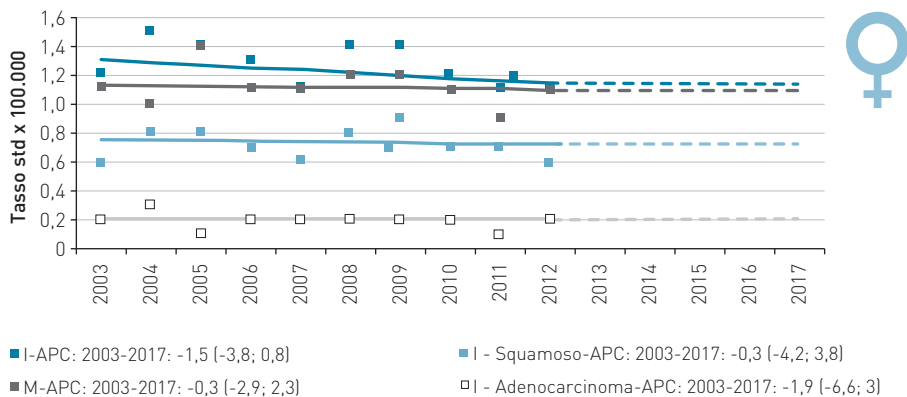


FIGURA 9B. Tumore dell'esofago, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità. Squamoso: ICD-O-3 = 8070-8079, Adenocarcinoma: ICD-O-3 = 8140-8149.

Tumore dello stomaco

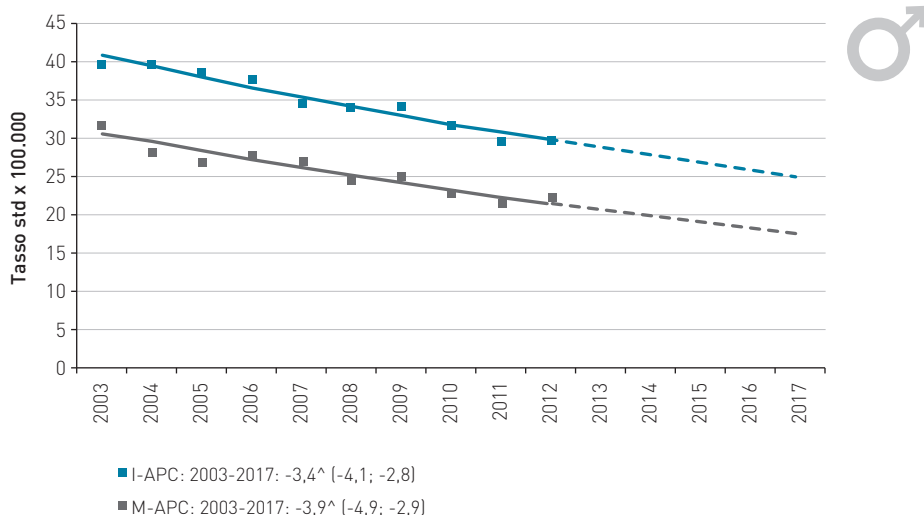


FIGURA 10A. Tumore dello stomaco, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

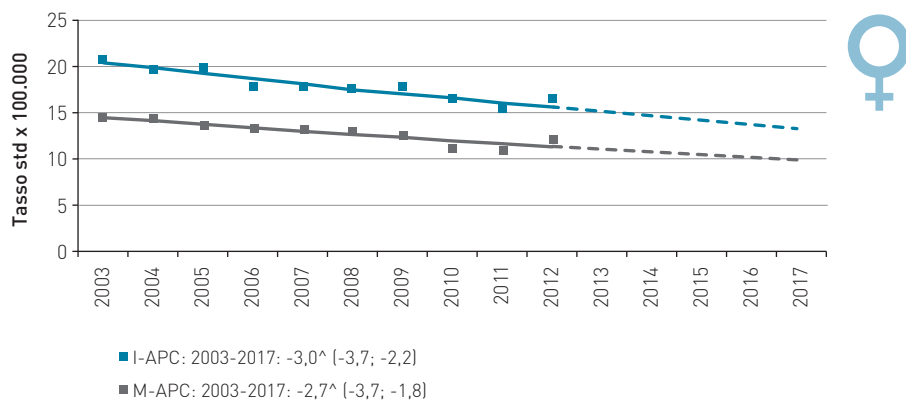


FIGURA 10B. Tumore dello stomaco, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Tumore dello stomaco

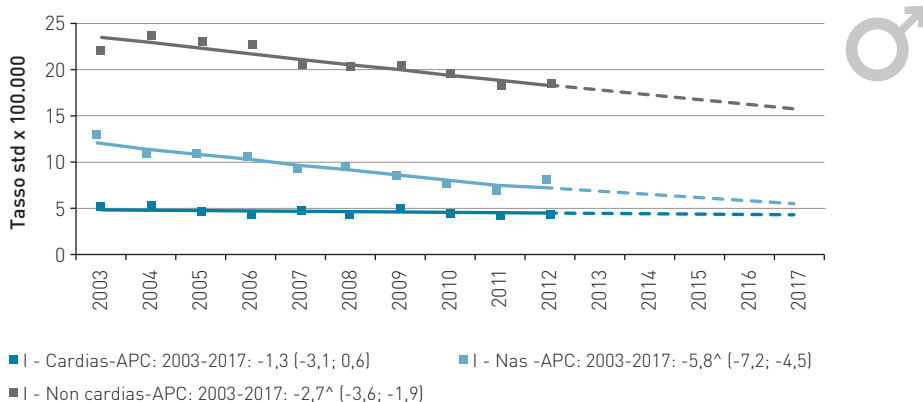


FIGURA 10C. Tumore dello stomaco, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza. Nell'anno 2008, i tumori del cardias rappresentano il 13% di tutti i tumori dello stomaco, i tumori di sede specificata diversa dal cardias il 60% e i tumori con sede non specificata il 28%.

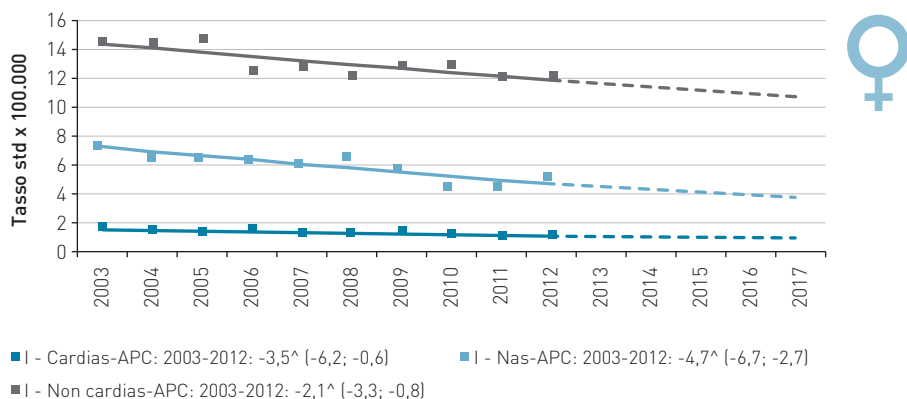


FIGURA 10D. Tumore dello stomaco, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza. Nell'anno 2008, i tumori del cardias rappresentano il 7% di tutti i tumori dello stomaco, i tumori di sede specificata diversa dal cardias il 61% e i tumori con sede non specificata il 33%.

Tumore del colon-retto

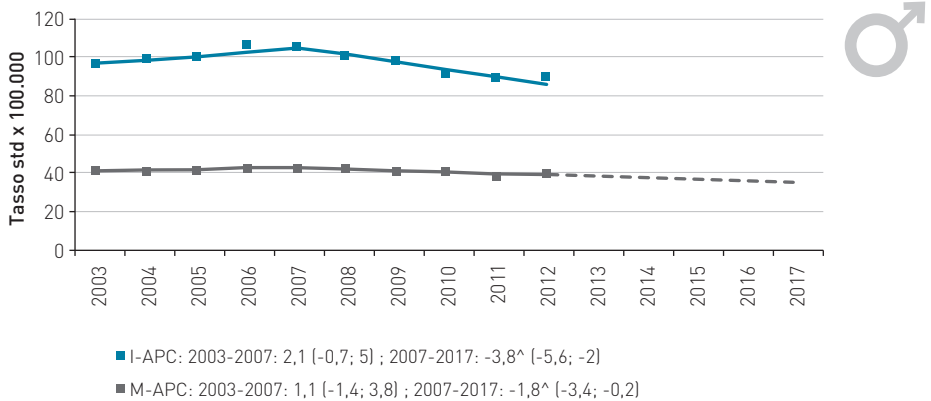


FIGURA 11A. Tumore del colon-retto, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Nota: proiezione del trend di incidenza non disponibile.

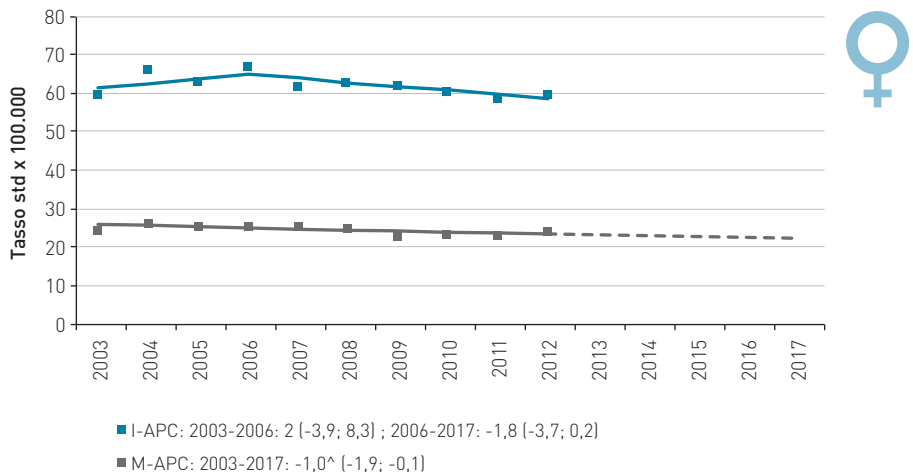


FIGURA 11B. Tumore del colon-retto, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Nota: proiezione del trend di incidenza non disponibile.

Tumore del colon

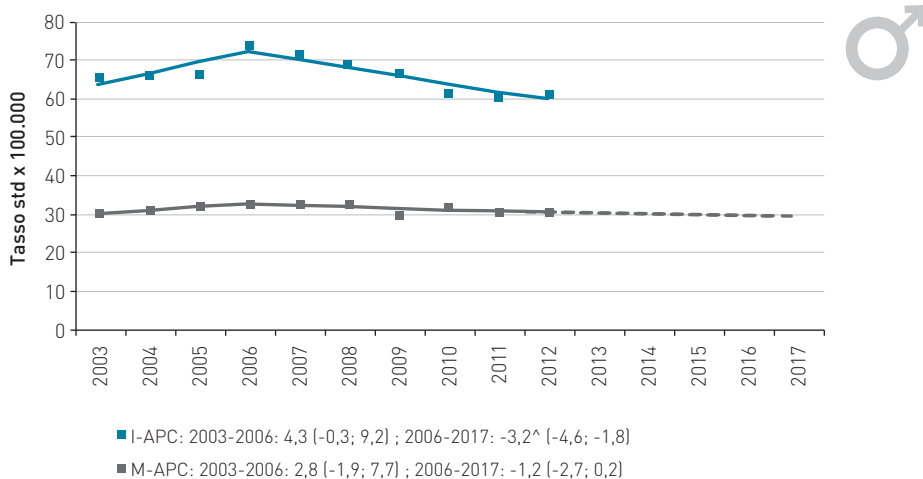


FIGURA 11C. Tumore del colon, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Nota: proiezione del trend di incidenza non disponibile.

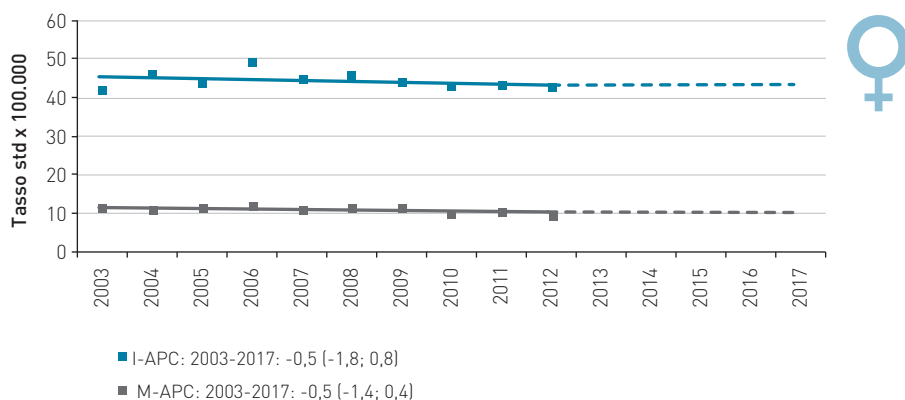


FIGURA 11D. Tumore del colon, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Tumore del retto

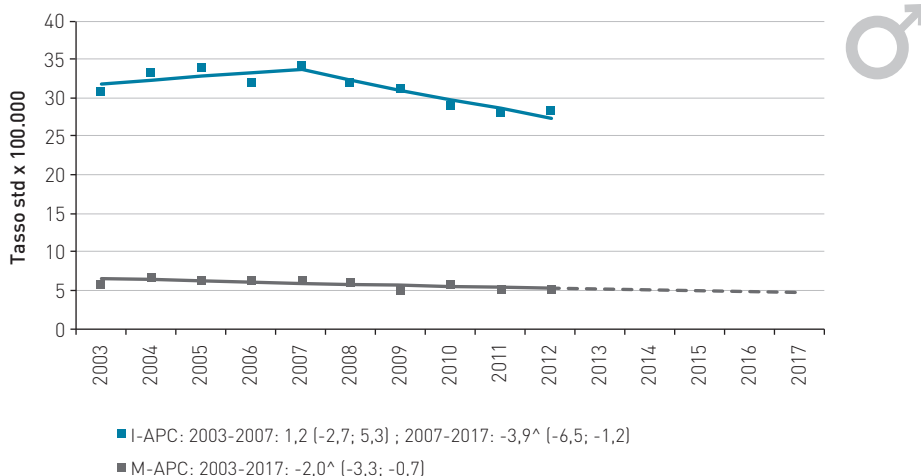


FIGURA 11E. Tumore del retto, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Nota: proiezione del trend di incidenza non disponibile.

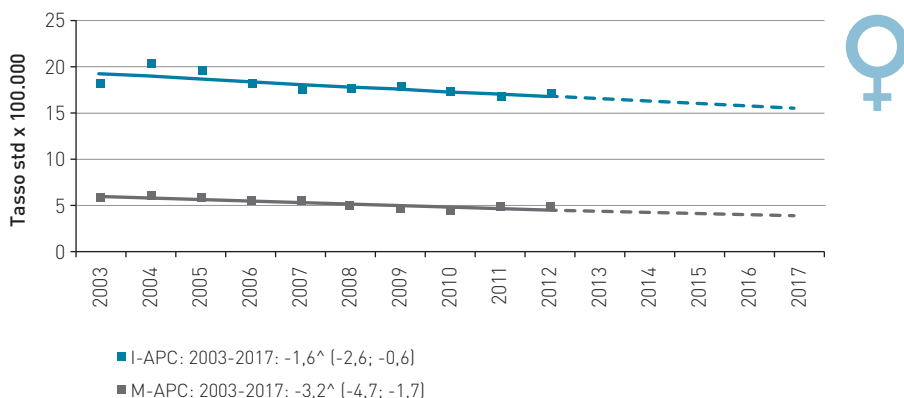


FIGURA 11F. Tumore del retto, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Tumore del fegato

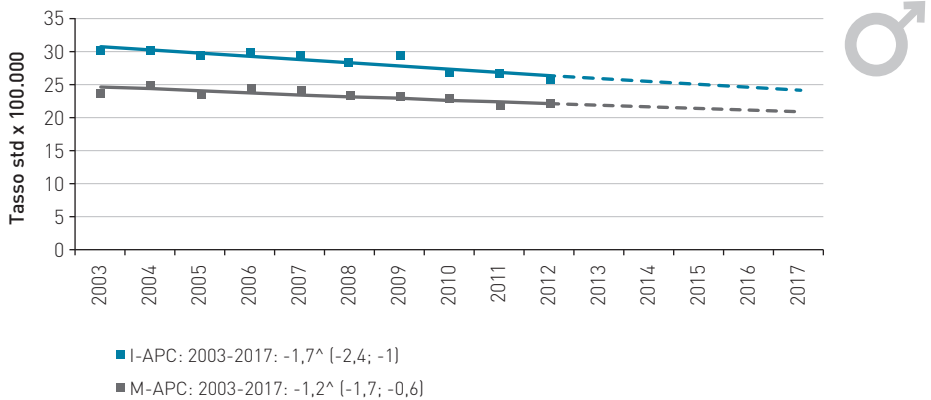


FIGURA 12A. Tumore del fegato, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

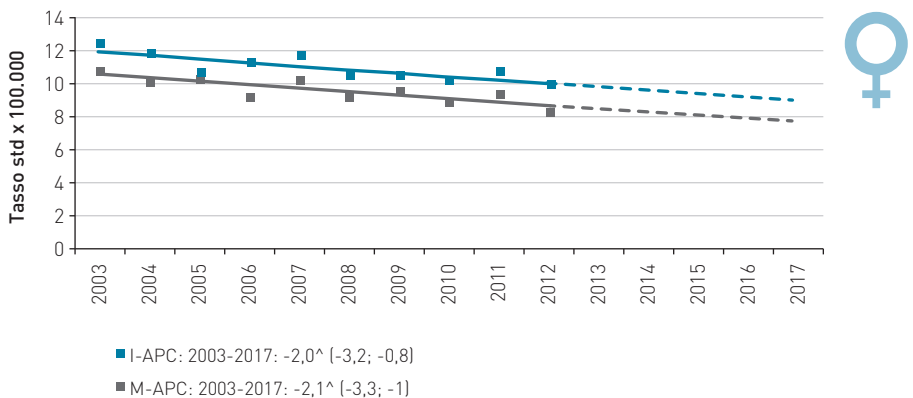


FIGURA 12B. Tumore del fegato, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Tumore della colecisti

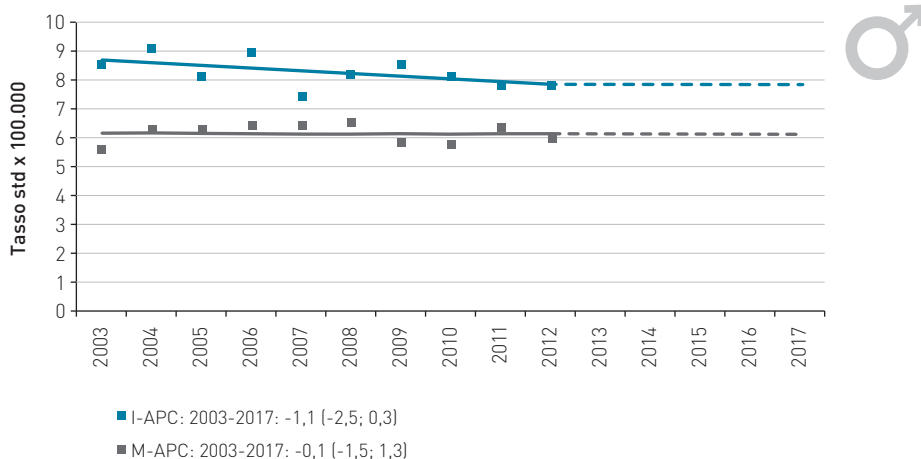


FIGURA 13A. Tumore della colecisti e vie biliari, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

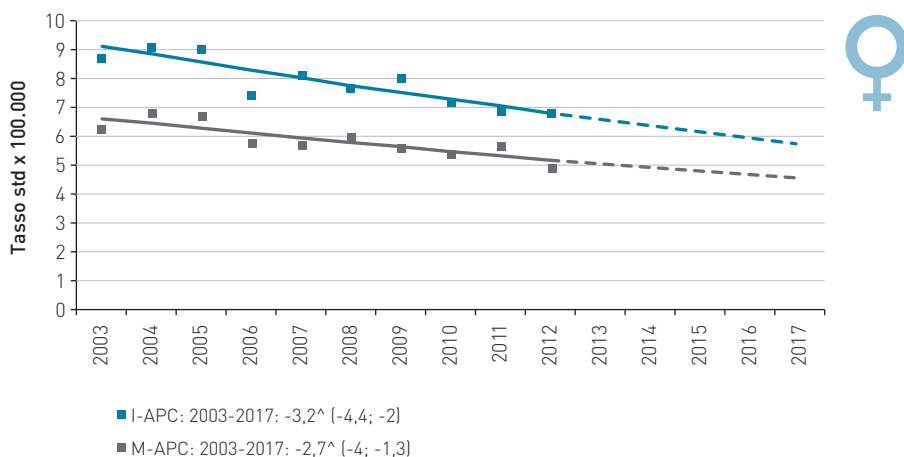


FIGURA 13B. Tumore della colecisti e vie biliari, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Tumore del pancreas

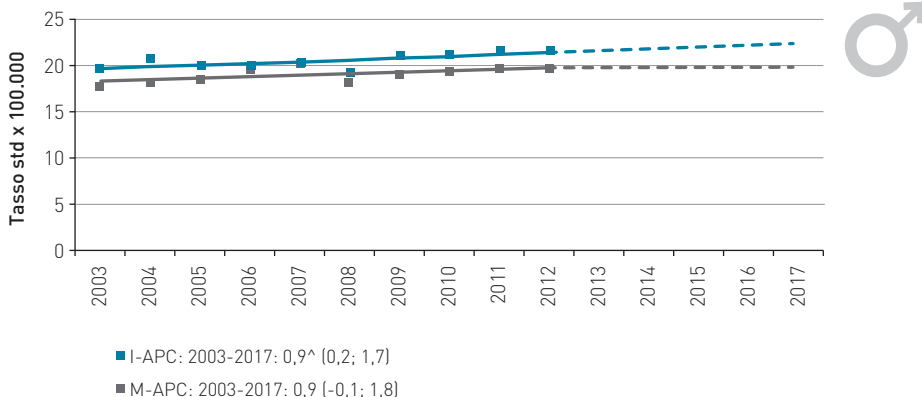


FIGURA 14A. Tumore del pancreas, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

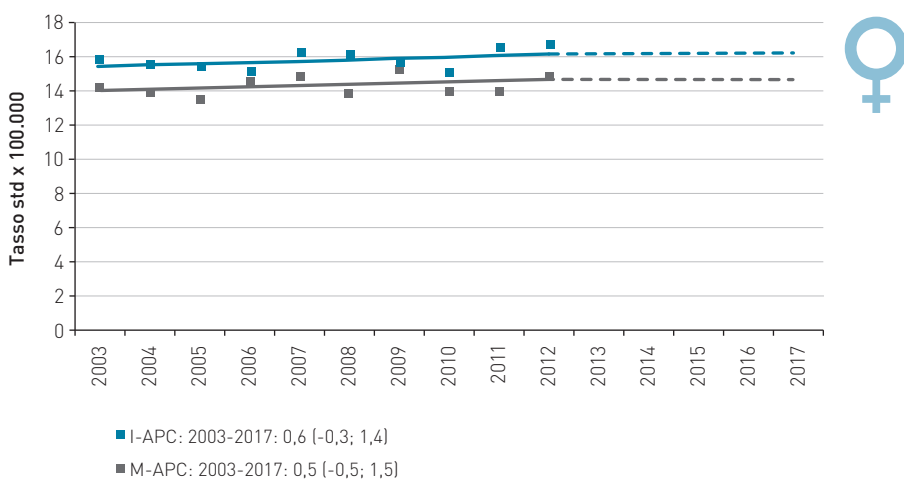


FIGURA 14B. Tumore del pancreas, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Tumore del polmone

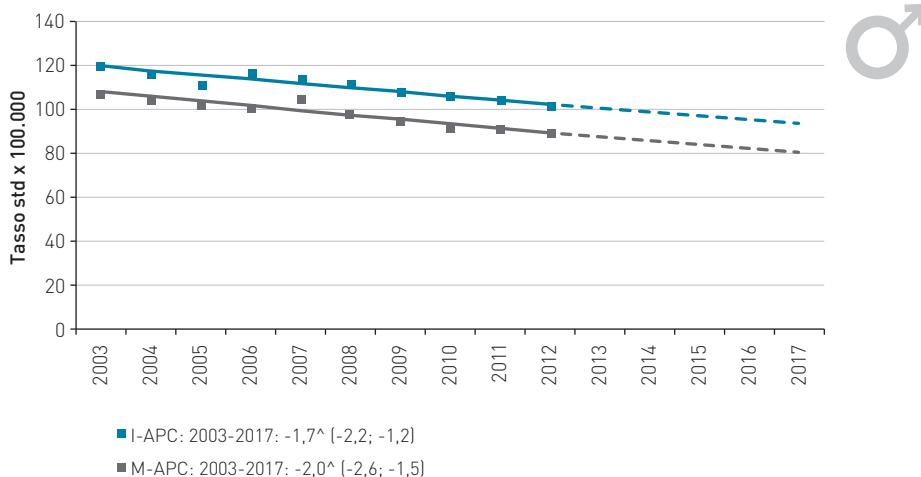


FIGURA 15A. Tumore del polmone, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

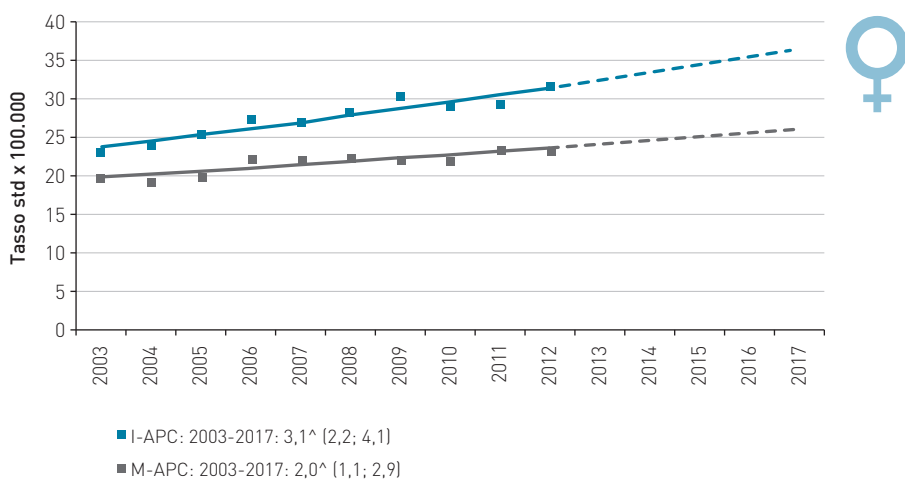


FIGURA 15B. Tumore del polmone, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Tumore del polmone

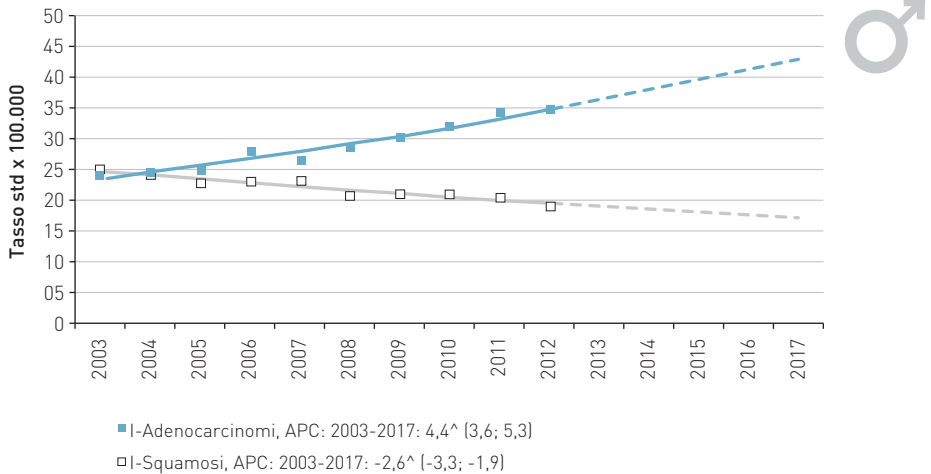


FIGURA 15C. Tumore del polmone, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza 2003-2017, per morfologia. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua).

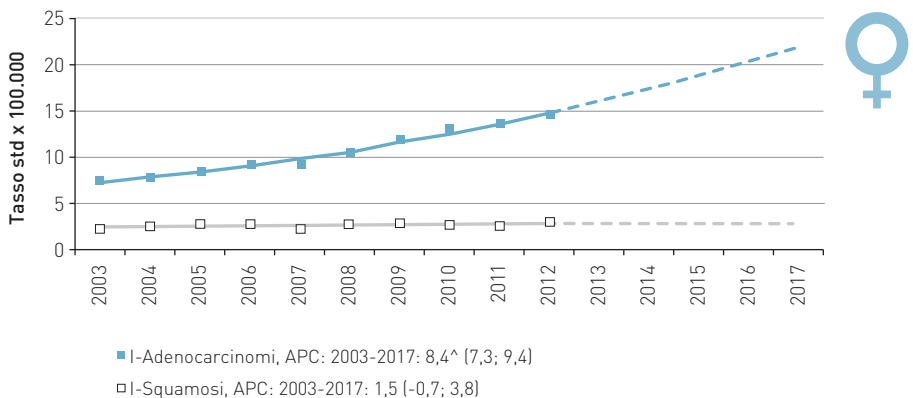


FIGURA 15D. Tumore del polmone, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza 2003-2017, per morfologia. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua).

Tumore del polmone

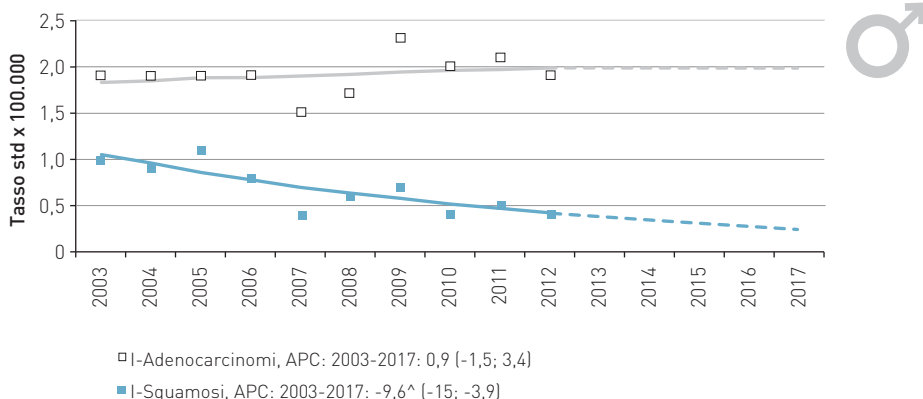


FIGURA 15E. Tumore del polmone, maschi, 0-49 anni, AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza 2003-2017, per morfologia. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua).

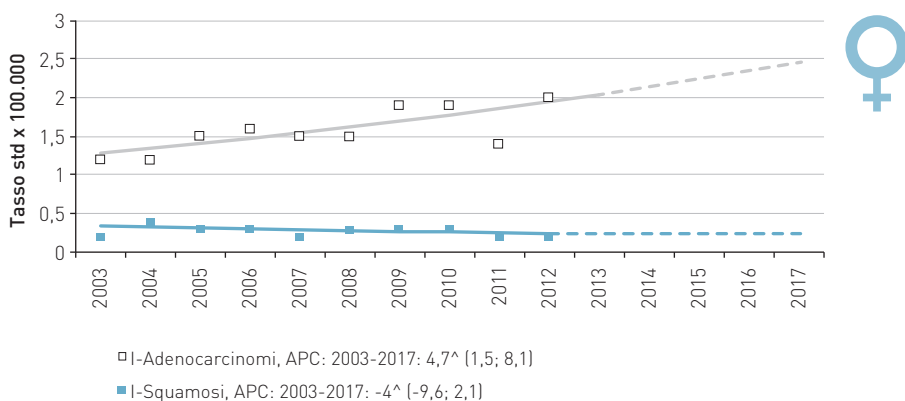


FIGURA 15F. Tumore del polmone, femmine, 0-49 anni, AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017, per morfologia. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua).

Tumore del polmone

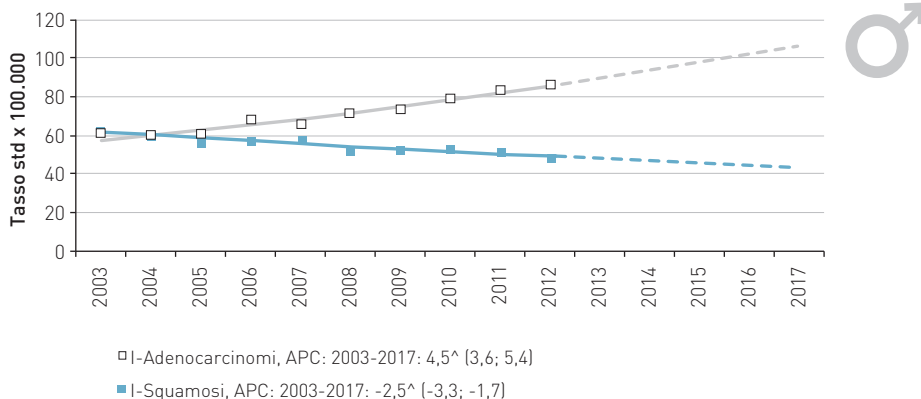


FIGURA 15G. Tumore del polmone, maschi, 50+ anni, AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza 2003-2017, per morfologia. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua).

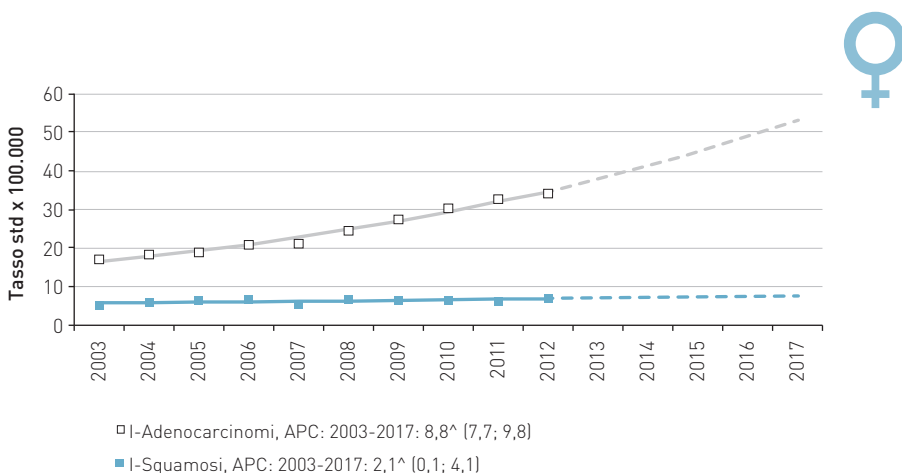


FIGURA 15H. Tumore del polmone, femmine, 50+ anni, AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza 2003-2017, per morfologia. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua).

Tumore della cute (melanomi)

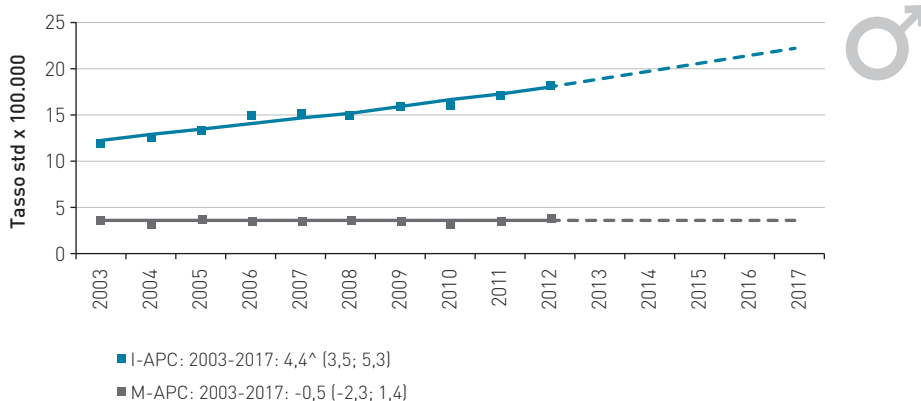


FIGURA 16A. Cute (melanomi), maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

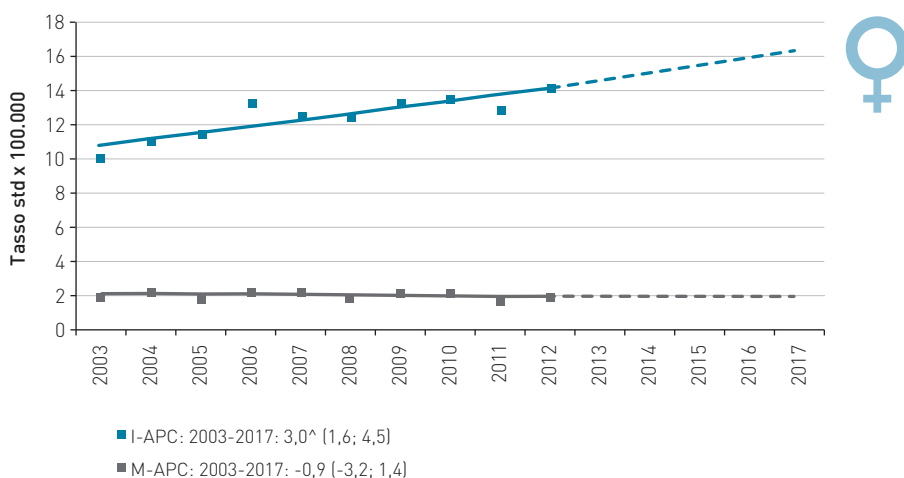


FIGURA 16B. Cute (melanomi), femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Mesotelioma

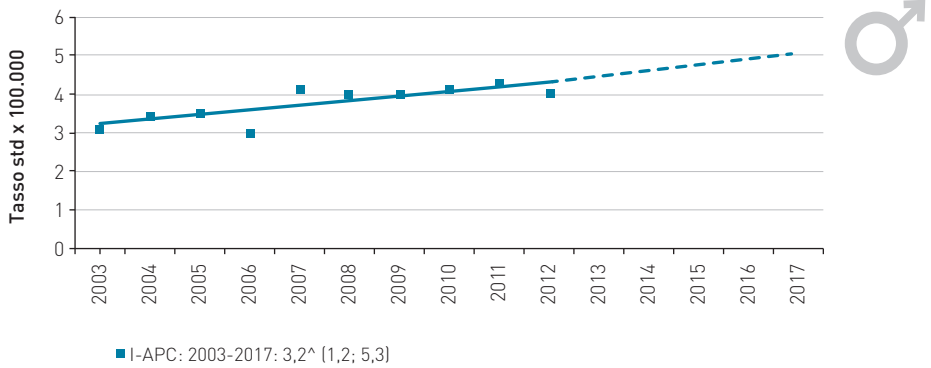


FIGURA 17A. Mesotelioma, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza. Il dato di mortalità, classificato secondo il sistema di codifica ICD-9, non è disponibile per la sede mesotelioma.

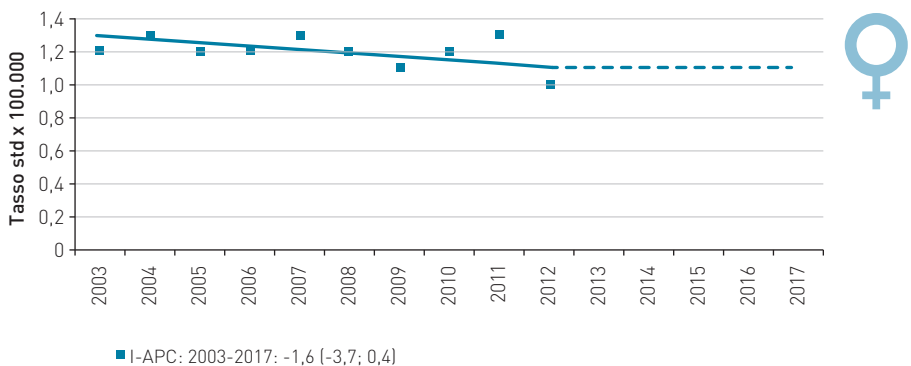


FIGURA 17B. Mesotelioma, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza. Il dato di mortalità, classificato secondo il sistema di codifica ICD-9, non è disponibile per la sede mesotelioma.

Tumore della mammella

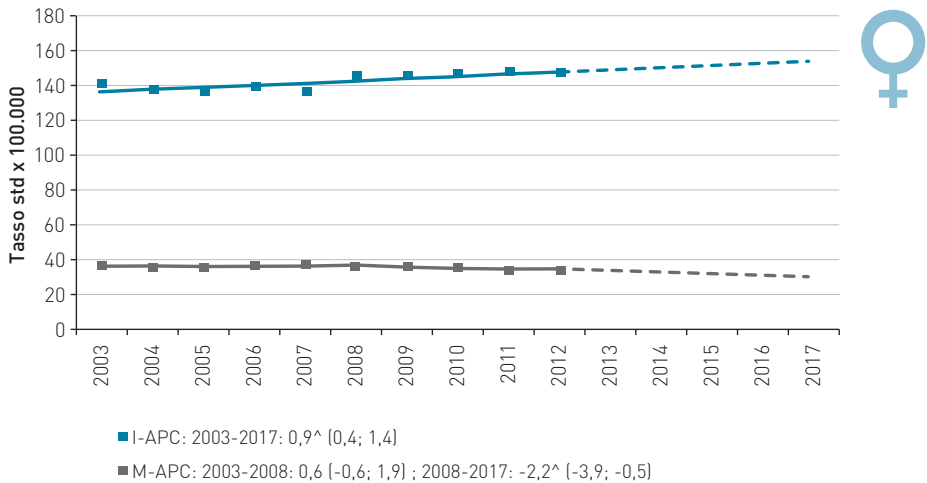


FIGURA 18A. Tumore della mammella femminile. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

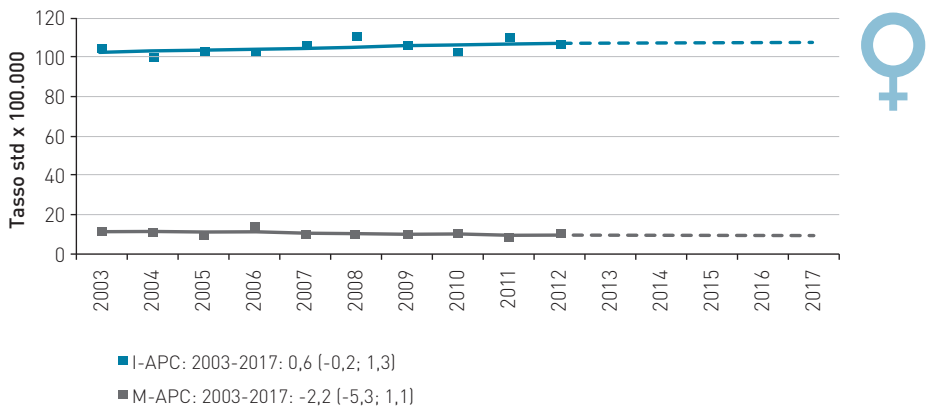


FIGURA 18B. Tumore della mammella femminile. Età 35-44 anni. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Tumore della mammella

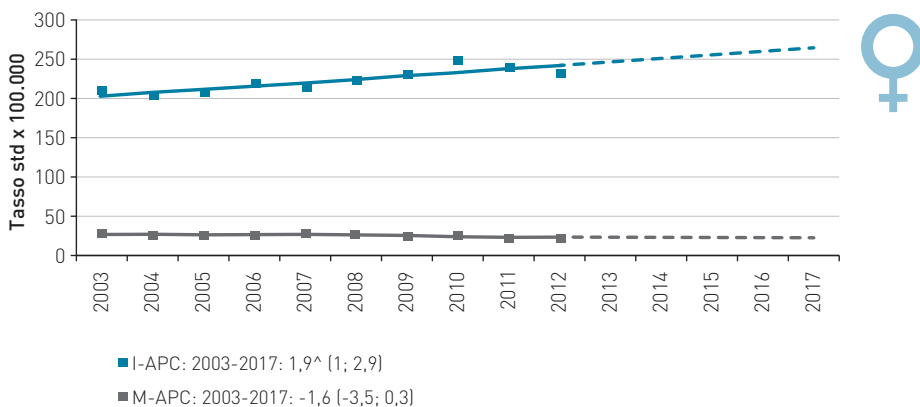


FIGURA 18C. Tumore della mammella femminile. Età 45-49 anni. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

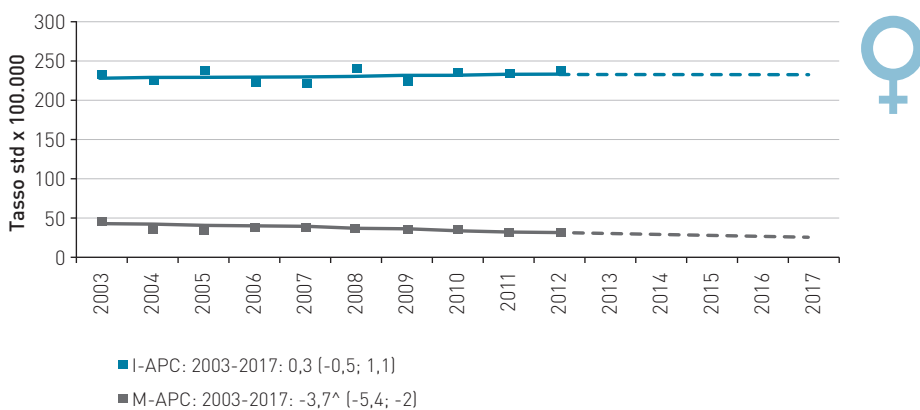


FIGURA 18D. Tumore della mammella femminile. Età 50-54 anni. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Tumore della mammella

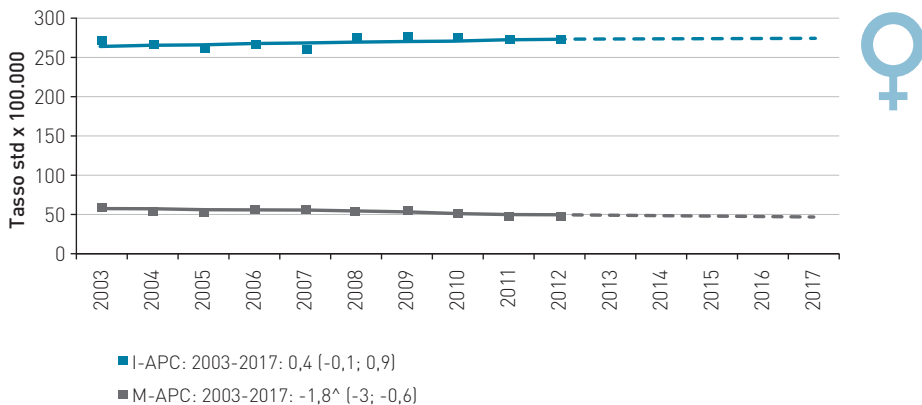


FIGURA 18E. Tumore della mammella femminile. Età 50-69 anni. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

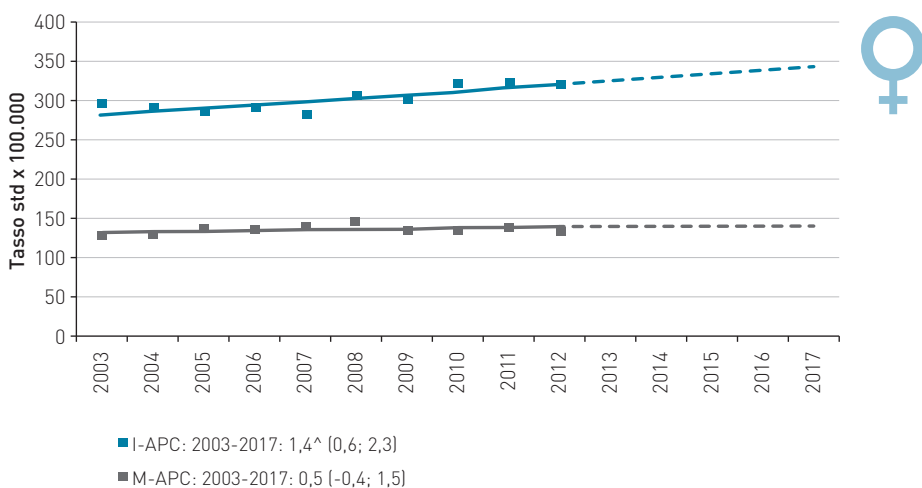


FIGURA 18F. Tumore della mammella femminile. Età 70+ anni. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Tumore dell'utero

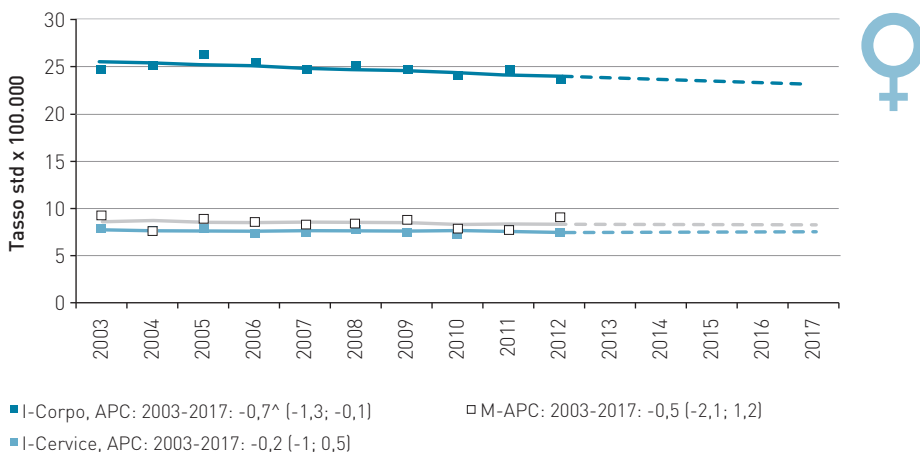


FIGURA 19. Tumore del corpo dell'utero e della cervice uterina. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità (utero totale) 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

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

Tumore dell'ovaio

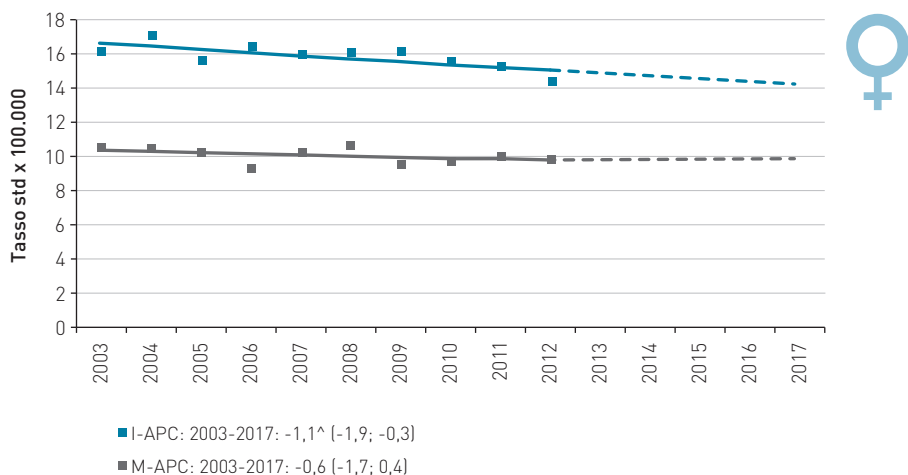


FIGURA 20. Tumore dell'ovaio. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Tumore della prostata

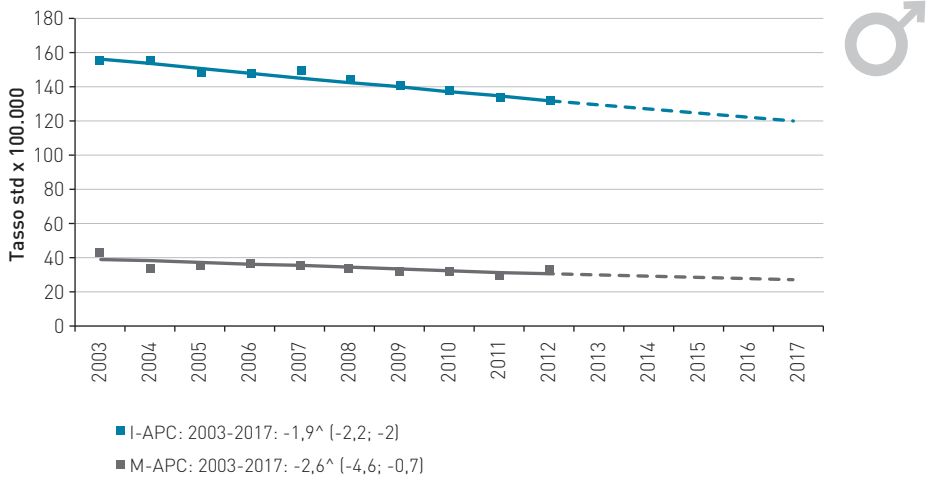


FIGURA 21. Tumore della prostata. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Tumore del testicolo

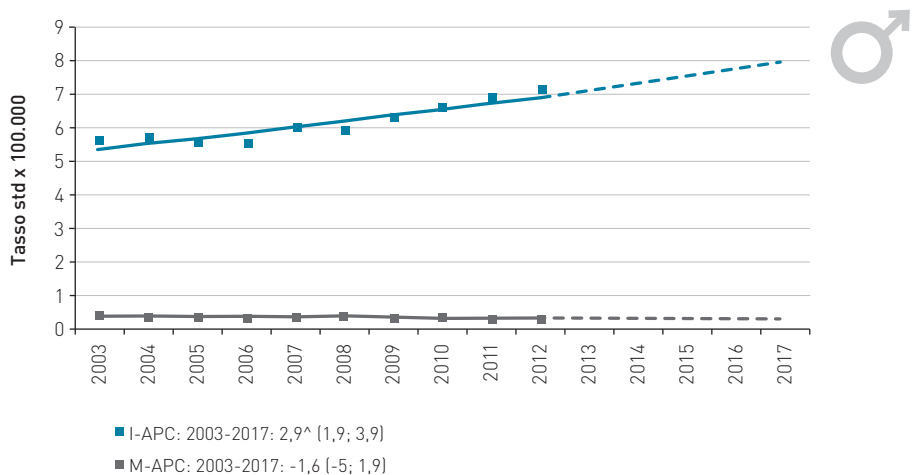


FIGURA 22. Tumore del testicolo. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Tumore del rene e delle vie urinarie

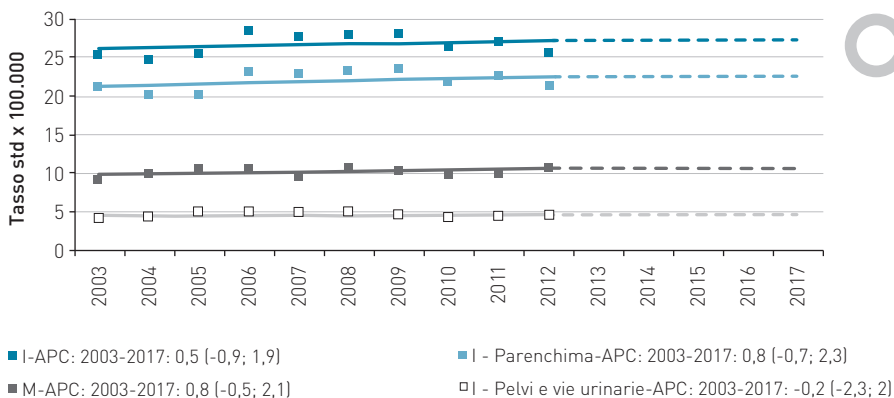


FIGURA 23A. Tumore del rene e delle vie urinarie,* maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

*I tumori delle vie urinarie rappresentano il 15% del totale.

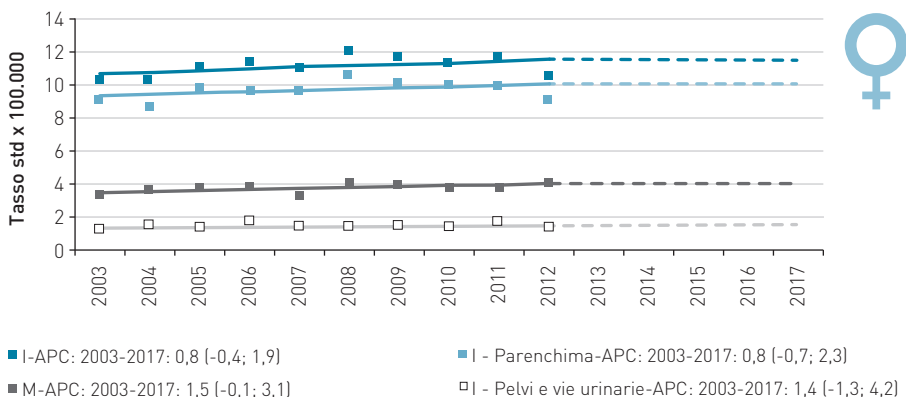


FIGURA 23B. Tumore del rene e delle vie urinarie,* femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

*I tumori delle vie urinarie rappresentano il 15% del totale.

Tumore della vescica

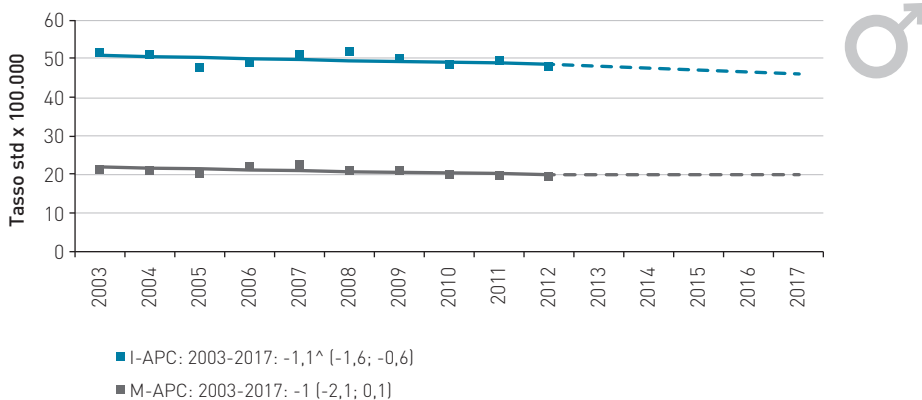


FIGURA 24A. Tumore della vescica, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

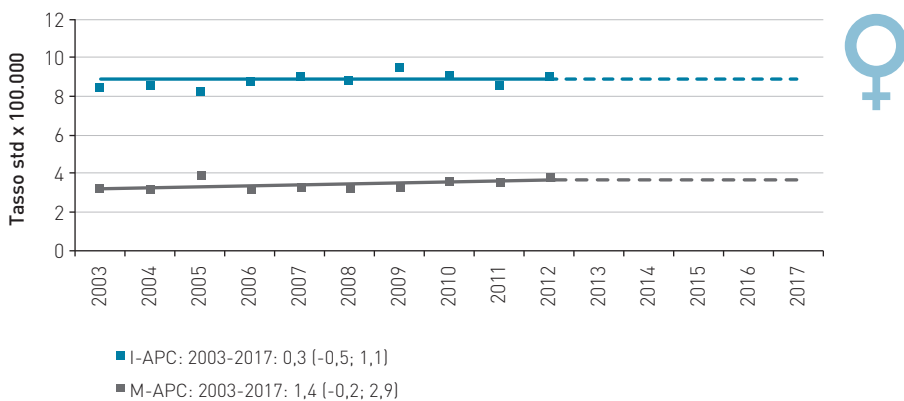


FIGURA 24B. Tumore della vescica, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Tumore del sistema nervoso centrale

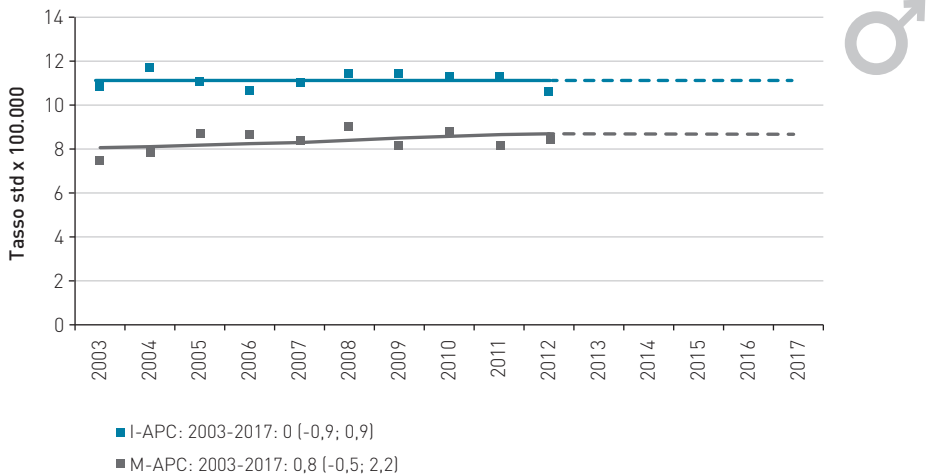


FIGURA 25A. Tumore maligno del sistema nervoso centrale, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

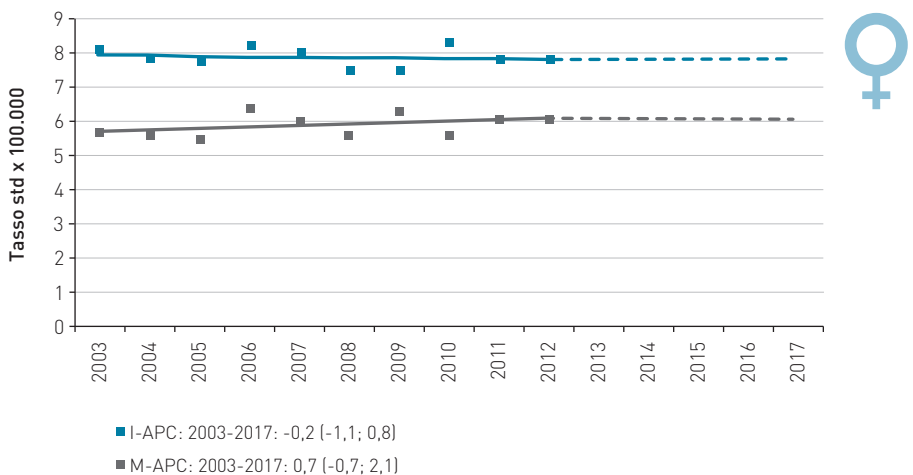


FIGURA 25B. Tumore maligno del sistema nervoso centrale, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Tumore della tiroide

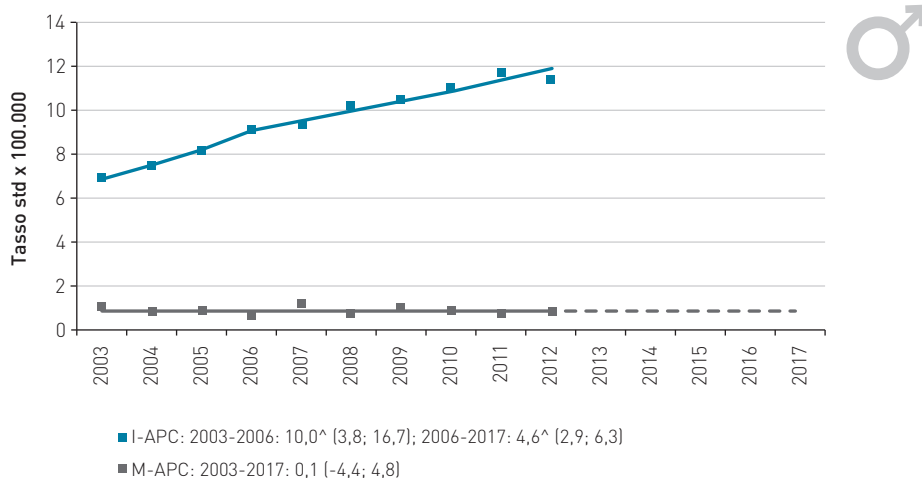


FIGURA 26A. Tumore della tiroide, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Nota: proiezione del trend di incidenza non disponibile.

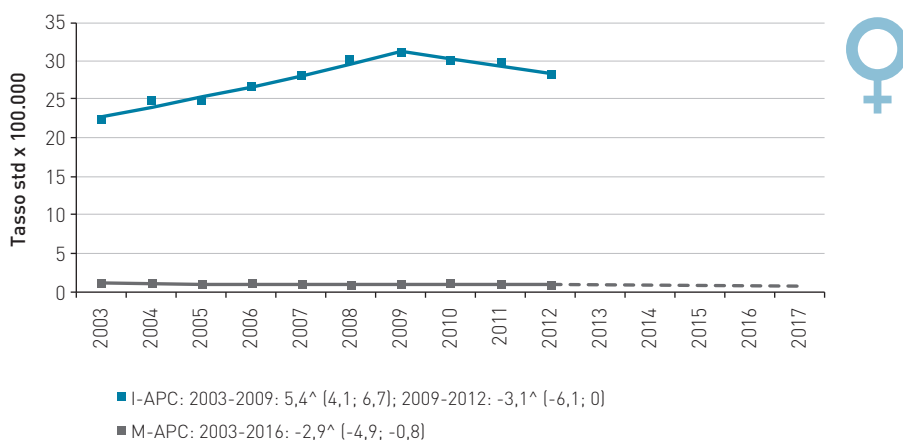


FIGURA 26B. Tumore della tiroide, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Nota: proiezione del trend di incidenza non disponibile.

Linfoma di Hodgkin

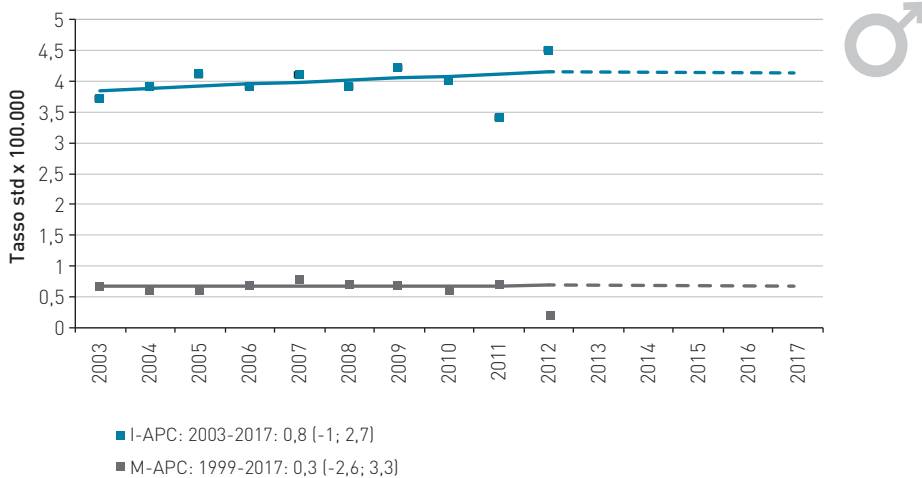


FIGURA 27A. Linfoma di Hodgkin, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

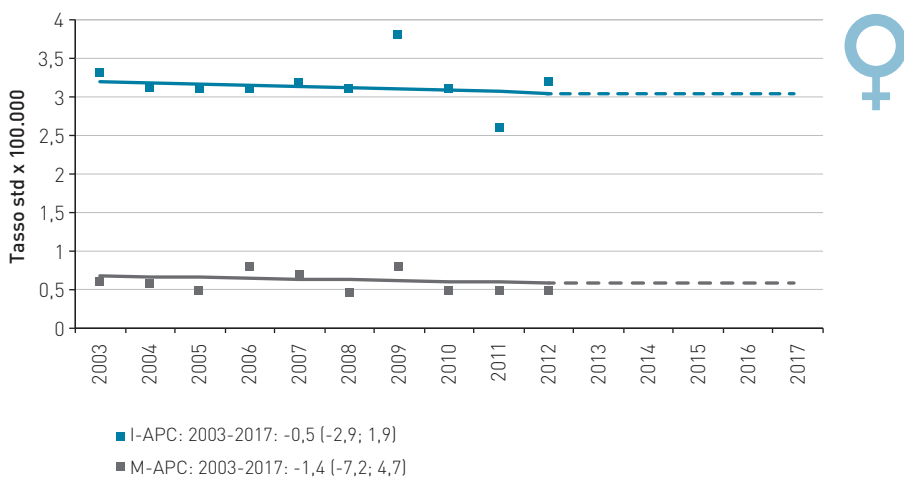


FIGURA 27B. Linfoma di Hodgkin, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Linfoma non-Hodgkin

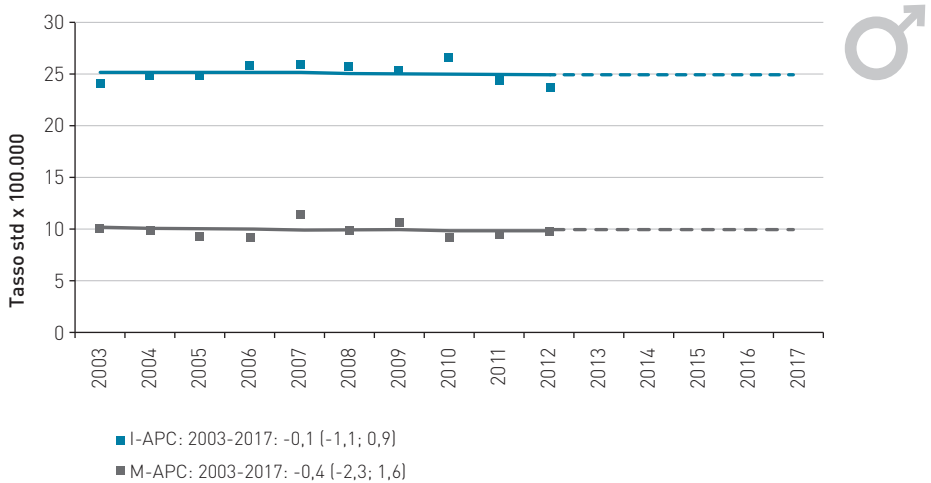


FIGURA 28A. Linfomi non-Hodgkin, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

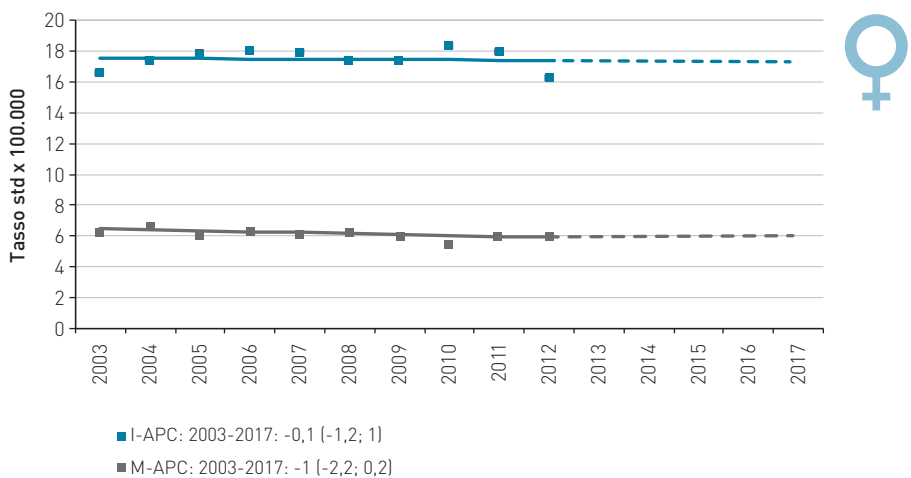


FIGURA 28B. Linfomi non-Hodgkin, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Leucemia

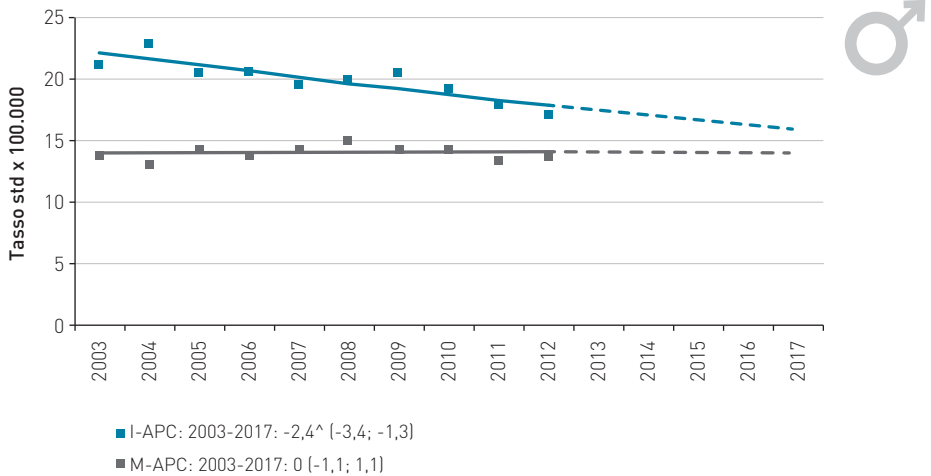


FIGURA 29A. Leucemia, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

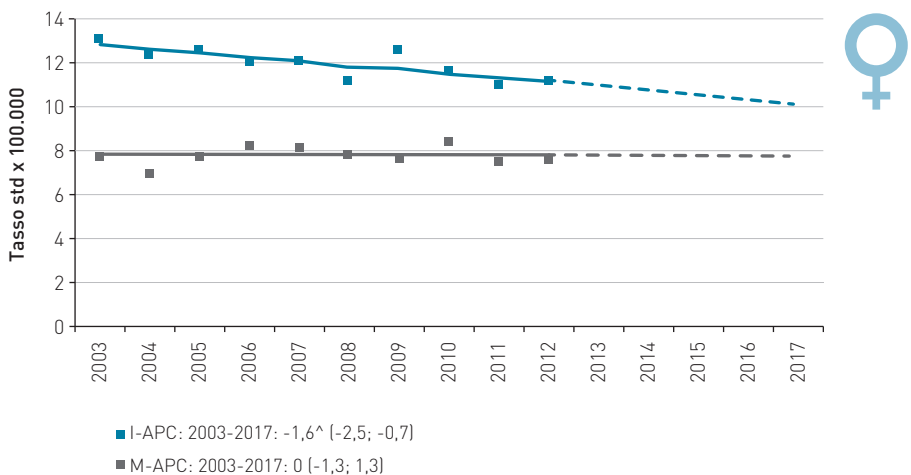


FIGURA 29B. Leucemia, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Mieloma

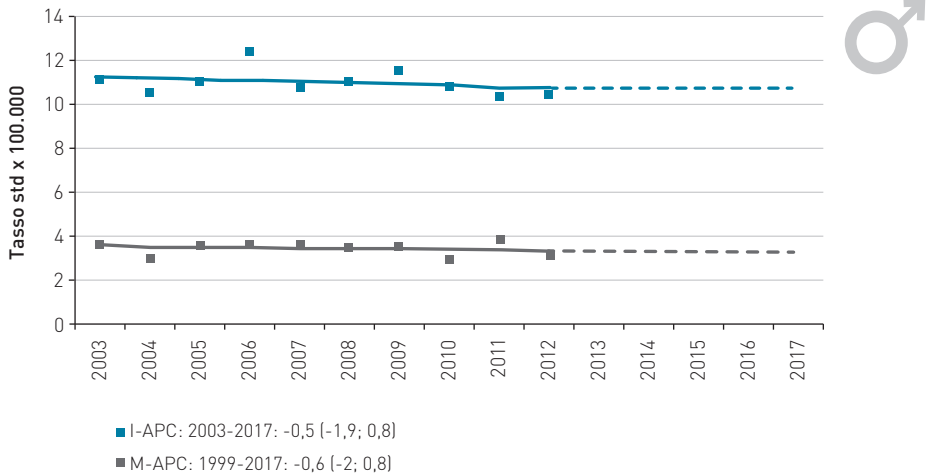


FIGURA 30A. Mieloma, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

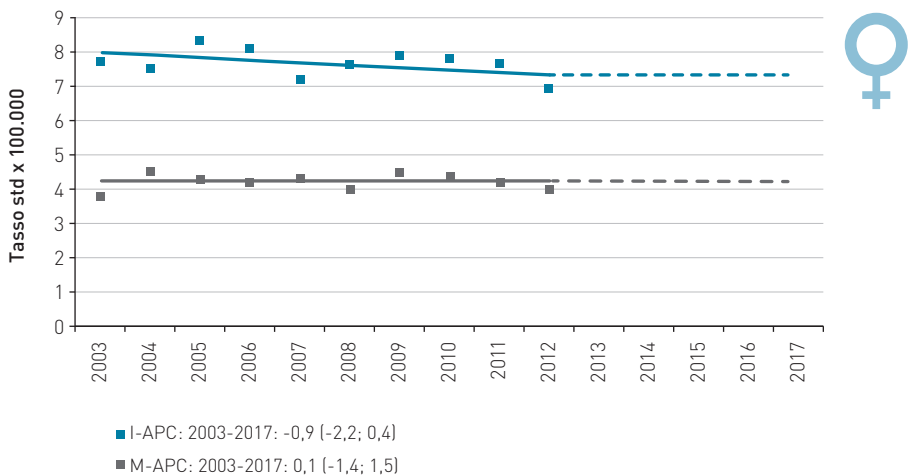


FIGURA 30B. Mieloma, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2017. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

5 Confronti geografici nazionali

CARLOTTA BUZZONI¹, GIORGIA STOPPA², DAVIDE GULINO³ E AIRTUM WORKING GROUP

¹Registro Tumori Toscano

c.buzzoni@ispo.toscana.it

²Banca Dati AIRTUM

g.stoppa@ispo.toscana.it

³Banca Dati AIRTUM

gulinodavide1@gmail.com

I confronti geografici presentati in questo capitolo sono basati sui dati AIRTUM 2008-2013. 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.

Incidenza

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 dell'8% al Centro e del 17% al Sud/ Isole rispetto al Nord e per le donne del 5% e del 18% rispettivamente. ^{Figura 31}

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 al fumo, inquinamento ambientale ecc.). Per contro nelle Regioni del Sud/Isole, dove gli screening

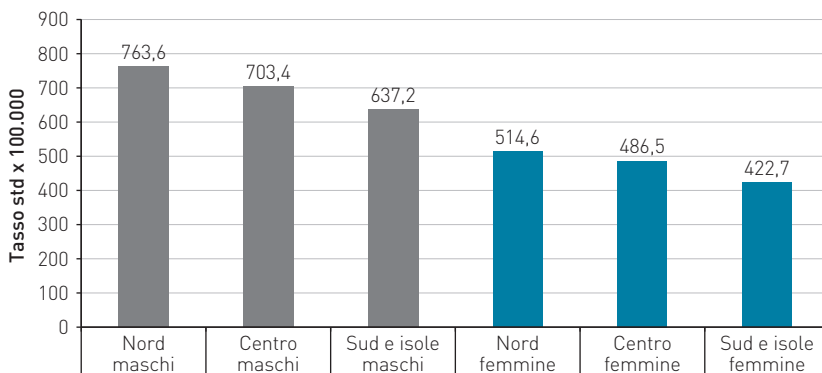


FIGURA 31. AIRTUM 2008-2013. Tutti i tumori, esclusi i tumori della cute non melanomi. Tassi d'incidenza standardizzati sulla nuova popolazione europea per area geografica e sesso.

Nota: è stata utilizzata la nuova popolazione standard europea (Eurostat 2013, vedi capitolo 11).

Sede	Maschi			Femmine		
	Nord	Centro	Sud e isole	Nord	Centro	Sud e isole
Vie aerodigestive superiori*	29,4	22,5	24,4	7,0	5,4	4,8
Esofago	7,5	3,7	3,5	2,0	1,4	0,9
Stomaco	35,9	39,3	24,8	17,7	20,5	12,8
Colon-retto	99,8	102,5	84,4	62,7	63,5	54,9
Colon	70,5	67,1	55,9	45,6	43,4	38,5
Retto	29,3	35,3	28,5	17,2	20,1	16,4
Fegato	33,5	22,1	31,5	10,9	7,8	12,8
Colecisti e vie biliari	7,6	7,1	8,6	6,8	6,5	8,2
Pancreas	23,8	19,1	17,7	18,2	15,0	13,1
Polmone	113,4	103,8	103,5	34,4	31,0	20,2
Osso	1,4	1,5	1,3	1,0	1,2	0,9
Cute (melanomi)	21,2	23,1	11,0	17,3	18,3	9,5
Mesotelioma	5,2	3,0	3,2	1,6	0,5	0,7
Sarcoma di Kaposi	2,1	1,3	2,9	0,5	0,2	1,0
Tessuti molli	4,3	4,2	3,5	2,8	2,4	2,2
Mammella	1,9	1,5	1,5	162,2	143,2	124,5
Utero cervice	0,0	0,0	0,0	7,8	7,8	7,0
Utero corpo	0,0	0,0	0,0	23,8	27,5	22,7
Ovaio	0,0	0,0	0,0	15,9	15,4	14,4
Prostata	153,5	139,3	109,5	0,0	0,0	0,0
Testicolo	7,0	6,7	6,3	0,0	0,0	0,0
Rene, vie urinarie**	32,0	32,3	18,2	13,3	12,9	8,0
Parenchima	27,2	27,7	14,6	11,6	11,5	6,9
Pelvi e vie urinarie	4,8	4,6	3,7	1,7	1,4	1,1
Vescica***	78,6	66,9	83,2	14,9	12,4	12,7
Sistema nervoso centrale	11,2	11,7	10,5	7,6	8,0	7,4
Tiroide	8,9	10,5	9,5	23,5	27,8	27,5
Linfoma di Hodgkin	4,2	4,9	3,9	3,4	3,7	3,2
Linfoma non-Hodgkin	26,9	24,8	21,0	19,0	16,1	14,2
Mieloma	10,6	10,9	9,9	7,4	7,1	6,8
Leucemie	17,9	18,4	18,1	10,4	10,6	11,0
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	763,6	703,4	637,2	514,6	486,5	422,7

TABELLA 24. AIRTUM 2008-2013. 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, vedi capitolo 11).

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

**Comprende rene, pelvi e uretere.

***Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

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 24 e 25, per molti tumori la frequenza, al netto dell'invecchiamento, è superiore al Nord rispetto al Sud/Isole in entrambi i sessi.

Sede	Maschi		Femmine	
	Centro	Sud e isole	Centro	Sud e isole
Vie aerodigestive superiori*	-23%	-17%	-23%	-31%
Esofago	-51%	-53%	-30%	-55%
Stomaco	9.5%	-31%	16%	-28%
Colon-retto	3%	-15%	1%	-12%
Colon	-5%	-21%	-5%	-16%
Retto	20%	-3%	17%	-5%
Fegato	-34%	-6%	-28%	17%
Colecisti e vie biliari	-7%	13%	-4%	21%
Pancreas	-20%	-26%	-18%	-28%
Polmone	-8%	-9%	-10%	-41%
Osso	7%	-7%	20%	-10%
Cute (melanomi)	9%	-48%	6%	-45%
Mesotelioma	-42%	-38%	-69%	-56%
Sarcoma di Kaposi	-38%	38%	-60%	100%
Tessuti molli	-2%	-19%	-14%	-21%
Mammella	-21%	-21%	-12%	-23%
Utero cervice			0%	-10%
Utero corpo			16%	-5%
Ovaio			-3%	-9%
Prostata	-9%	-29%		
Testicolo	-4%	-10%		
Rene, vie urinarie**	1%	-43%	-3%	-40%
Parenchima	2%	-46%	-1%	-41%
Pelvi e vie urinarie	-4%	-23%	-18%	-35%
Vescica***	-15%	6%	-17%	-15%
Sistema nervoso centrale	4%	-6%	5%	-3%
Tiroide	18%	7%	18%	17%
Linfoma di Hodgkin	17%	-7%	9%	-6%
Linfoma non-Hodgkin	-8%	-22%	-15%	-25%
Mieloma	3%	-7%	-4%	-8%
Leucemie	3%	1%	2%	6%
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	-8%	-17%	-5%	-18%

TABELLA 25. AIRTUM 2008-2013. 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.

Per alcuni tumori (esofago, melanoma) si confermano tassi d'incidenza doppi al Nord rispetto al Sud/Isole per entrambi i sessi. Anche per il rene e la pelvi renale l'incidenza è marcatamente minore al Sud/Isole in entrambi i sessi, così come per il tumore della prostata che continua a far registrare tassi di incidenza più elevati nelle Regioni del Nord.

Da segnalare, in controtendenza per entrambi i sessi, una incidenza maggiore al Sud/Isole del tumore delle vie biliari, del sarcoma di Kaposi e della tiroide, rispetto al Nord. Nelle donne si evidenzia una 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 26}

Attualmente, per la totalità dei tumori, si osservano valori inferiori di circa il 10% sia al Centro sia al Sud/Isole, in entrambi i sessi, rispetto al Nord.^{Tabella 27}

Sopravvivenza

Per quanto riguarda la sopravvivenza, sebbene con differenze meno elevate rispetto agli anni precedenti, si mantiene attualmente ancora un gradiente Nord-Sud, a sfavore delle aree meridionali, sia per il totale dei tumori sia per alcune delle sedi principali, come esemplificato nella Tabella 28.

In particolare al Nord si osservano sopravvivenze più alte per i tumori di stomaco, colon-retto, mammella e prostata, mentre il Sud mostra valori più elevati per i tumori ematologici (LH in entrambi i sessi).

Prevalenza

Per quanto riguarda la prevalenza, si osserva una proporzione di pazienti oncologici rispetto alla popolazione totale residente del 4-5% al Centro-Nord e del 2-3% al Sud.^{Tabella 29}

Le differenze di prevalenza sono particolarmente evidenti per il tumore della mammella femminile, (2% al Centro-Nord; 1,2% al Sud), per il tumore del colon-retto (0,6% al Centro-Nord; 0,3% al Sud) e per il tumore della prostata (1% al Centro-Nord; 0,4% al Sud). Nel determinare queste differenze, sembra che i diversi livelli d'incidenza abbiano svolto un ruolo maggiore rispetto alle diversità della sopravvivenza.

Sede	Maschi			Femmine		
	Nord	Centro	Sud e isole	Nord	Centro	Sud e isole
Vie aerodigestive superiori*	13,4	10,7	11,8	2,7	2,2	2,2
Esofago	6,9	3,7	3,2	1,6	1,1	0,8
Stomaco	25,9	30,3	18,5	12,5	13,9	10,0
Colon-retto	41,4	42,6	38,2	23,8	23,9	23,8
Colon	30,8	32,2	30,4	18,1	18,5	19,6
Retto	10,6	10,3	7,8	5,7	5,4	4,2
Fegato	27,1	18,4	27,0	9,4	7,5	11,9
Colecisti e vie biliari	5,8	5,6	6,0	5,4	5,1	6,0
Pancreas	22,1	17,1	16,5	16,6	14,2	11,9
Polmone	99,3	91,5	95,1	26,3	23,8	16,9
Osso	0,9	0,9	1,4	0,6	0,5	0,9
Cute (melanomi)	4,1	4,2	3,1	2,3	2,4	1,9
Tessuti molli	1,7	1,4	1,3	1,2	1,0	0,9
Mammella	0,6	0,3	0,8	37,6	31,8	34,1
Utero totale				7,7	9,0	9,0
Ovaio				10,7	9,4	8,9
Prostata	31,8	31,9	35,5			
Testicolo	0,3	0,4	0,4			
Rene, vie urinarie	12,1	10,9	7,9	4,4	4,1	3,0
Vescica	17,5	20,4	23,8	3,4	3,4	3,5
Sistema nervoso centrale	8,3	9,7	8,6	5,6	6,1	5,9
Tiroide	0,9	1,0	0,8	1,0	0,8	0,9
Linfoma di Hodgkin	0,8	0,9	1,1	0,4	0,6	0,6
Linfoma non-Hodgkin	10,9	8,8	8,0	6,9	5,2	4,8
Mieloma	6,2	6,4	6,0	4,3	4,0	4,0
Leucemie	12,8	14,9	14,1	6,9	8,3	7,8
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	387,2	358,9	355,7	213,5	196,3	187,4

TABELLA 26. AIRTUM 2008-2013. Tassi di mortalità standardizzati sulla nuova popolazione europea per area geografica e sesso (x 100.000).

Nota: è stata utilizzata la nuova popolazione standard europea (Eurostat 2013, vedi capitolo 11).

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

Sede	Maschi		Femmine	
	Centro	Sud e isole	Centro	Sud e isole
Vie aerodigestive superiori*	-20%	-12%	-19%	-19%
Esofago	-46%	-54%	-31%	-50%
Stomaco	17.0%	-29%	11%	-20%
Colon-retto	3%	-8%	0%	0%
Colon	5%	-1%	2%	8%
Retto	-3%	-26%	-5%	-26%
Fegato	-32%	0%	-20%	27%
Colecisti e vie biliari	-3%	3%	-6%	11%
Pancreas	-23%	-25%	-14%	-28%
Polmone	-8%	-4%	-10%	-36%
Osso	0%	56%	-17%	50%
Cute (melanomi)	2%	-24%	4%	-17%
Tessuti molli	-18%	-24%	-17%	-25%
Mammella	-50%	33%	-15%	-9%
Utero totale			17%	17%
Ovaio			-12%	-17%
Prostata	0%	12%		
Testicolo	33%	33%		
Rene, vie urinarie	-10%	-35%	-7%	-32%
Vescica	17%	36%	0%	3%
Sistema nervoso centrale	17%	4%	9%	5%
Tiroide	11%	-11%	-20%	-10%
Linfoma di Hodgkin	13%	38%	50%	50%
Linfoma non-Hodgkin	-19%	-27%	-25%	-30%
Mieloma	3%	-3%	-7%	-7%
Leucemie	16%	10%	20%	13%
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	-7%	-8%	-8%	-12%

TABELLA 27. AIRTUM 2008-2013. Tassi di mortalità 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.

Sede	Maschi				Femmine			
	Nord-Ovest	Nord-Est	Centro	Sud	Nord-Ovest	Nord-Est	Centro	Sud
Vie aerodigestive superiori	57	56	57	56	59	59	54	57
Esofago*	14	14	14	11				
Stomaco	31	33	32	28	36	34	38	27
Colon-retto	65	67	67	59	66	67	66	61
Colon	66	68	68	60	66	67	66	62
Retto	63	64	65	58	64	65	65	58
Fegato	23	19	17	20	21	21	20	19
Colecisti e vie biliari	16	17	18	17	14	16	19	15
Pancreas	7	8	7	7	9	9	11	9
Polmone	16	15	15	13	20	19	19	18
Osso	66	56	58	56	68	65	72	58
Cute (melanomi)	85	88	85	78	89	91	88	84
Mesotelioma*	8	9	-	9				
Sarcoma di Kaposi*	86	83	79	85				
Tessuti molli*	66	67	67	57	66	65	61	70
Mammella					87	88	87	85
Utero (cervice)					70	71	68	64
Utero (corpo)					79	77	75	76
Ovaio					40	39	42	38
Prostata	92	92	91	88				
Testicolo	93	91	89	90				
Rene	71	72	72	66	72	73	76	69
Vescica**	80	81	78	79	77	79	75	79
Sistema nervoso centrale	21	25	23	22	25	26	26	27
Tiroide	88	91	91	91	93	95	98	94
Linfoma di Hodgkin	81	81	82	83	87	86	89	87
Linfoma non-Hodgkin	63	66	65	61	67	70	69	64
Mieloma	48	53	55	49	51	52	52	50
Leucemie	48	48	42	49	48	47	42	48
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	54	55	54	51	63	64	63	60

TABELLA 28. Sopravvivenza (%) relativa standardizzata 5 anni dopo la diagnosi per alcune delle principali sedi tumorali, per area geografica (periodo di incidenza 2005-2009, AIRTUM pool). Da AIRTUM WG. I tumori in Italia, rapporto 2016: Sopravvivenza. Epidemiol Prev 2017; 41(2): Suppl. 1

*Sopravvivenza (%) relativa standardizzata 5 anni sul totale (maschi e femmine).

**Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

Sede	Maschi				Femmine			
	Nord-Ovest	Nord-Est	Centro	Sud	Nord-Ovest	Nord-Est	Centro	Sud
Vie aerodigestive superiori*	372	354	263	250	101	103	72	65
Esofago	15	18	6	6	5	6	2	2
Stomaco	159	178	204	83	118	147	157	59
Colon-retto	764	775	736	437	699	657	611	390
Colon	535	550	475	286	502	481	405	270
Retto	220	222	147	199	177	164	191	115
Fegato	74	67	42	51	27	24	17	24
Colecisti e vie biliari	15	13	11	15	19	16	19	13
Pancreas	21	23	19	14	26	25	20	15
Polmone	255	225	222	167	102	94	74	44
Osso	19	14	17	14	37	25	42	29
Cute (melanomi)	210	218	148	79	251	266	186	98
Mesotelioma	10	8	5	5	5	3	1	1
Sarcoma di Kaposi	33	19	7	18	11	6	3	10
Tessuti molli	44	47	41	33	41	38	26	28
Mammella					2.495	2.332	1.749	1.356
Utero (cervice)					247	205	192	163
Utero (corpo)					400	369	341	270
Ovaio					164	151	141	116
Prostata	1.428	1.395	1.015	588				
Testicolo	158	151	141	103				
Rene, vie urinarie**	268	286	234	126	148	169	125	73
Vescica***	772	677	587	628	184	178	128	115
Sistema nervoso centrale	55	59	69	53	61	61	67	60
Tiroide	78	95	100	85	234	317	338	315
Linfoma di Hodgkin	102	90	94	82	78	68	61	66
Linfoma non-Hodgkin	228	232	178	145	212	208	170	122
Mieloma	44	50	43	33	40	47	37	28
Leucemie	129	107	113	108	95	89	93	89
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	4.988	4.758	4.021	3.013	5.734	5.558	4.639	3.566

TABELLA 29. Prevalenza completa (x 100.000 abitanti) per alcune delle principali sedi tumorali, per area geografica (stima al 1.1.2010, AIRTUM pool). SNC: sistema nervoso centrale. Da: AIRTUM WG. I tumori in Italia, rapporto 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Epidemiol Prev 2014; 38 (6):Suppl. 1.

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

**Comprende rene, pelvi e uretere.

***Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

6 I tumori rari in Italia

ALESSANDRO COMANDONE
SC di Oncologia, Ospedale Humanitas Gradenigo Torino
alessandro.comandone@gradenigo.it

Introduzione

La famiglia dei tumori rari è costituita da neoplasie molto differenti per sede di manifestazione e per istotipo, che possono colpire tutti i distretti corporei.

Per identificare questo gruppo di neoplasie, a differenza delle malattie rare non tumorali in cui si è scelto un criterio basato sulla prevalenza, per i tumori rari, si è scelto a livello internazionale di ricorrere al criterio dell'incidenza. Uno dei problemi principali è stato quello di capire quando un cancro sia così poco comune da poter essere chiamato raro. Il progetto europeo sui tumori rari, RARECAREnet (Information network on rare cancers), finanziato dalla Commissione Europea, ha definito tumori rari le malattie oncologiche con un tasso di incidenza inferiore a 6 ogni 100.000 persone ogni anno. Nell'ambito del progetto è stato stilato un elenco di 198 entità classificate come rare (www.rarecarenet.eu).¹ Pur in considerazione della bassa incidenza di ogni singolo tumore raro, la somma di tutte le persone affette da tumori rari in Europa è molto elevata: infatti circa il 20% dei tumori diagnosticati in un anno nel nostro continente può rientrare nel gruppo dei tumori a bassa incidenza.¹⁻³

Vanno comunque ben definiti dei distinguo in questo gruppo di patologie: alcuni tumori rari sono ben conosciuti per storia naturale e hanno precisi protocolli di diagnosi e di cura quali ad esempio i tumori del testicolo,^{4,5} l'osteosarcoma,^{4,5} i sarcomi dei tessuti molli dell'adulto.^{4,5} Diversamente, in alcuni tumori rari la storia naturale è solo parzialmente conosciuta, la diagnosi ancora costellata di incertezze e le terapie poco efficaci come nei tumori del rinofaringe, del sistema nervoso centrale e nel mesotelioma.^{4,5}

Nel 2016 sono avvenuti due importanti eventi che interessano il capitolo dei tumori rari:

1. In Italia l'identificazione ad opera del documento ministeriale di tre grandi aree di concentrazione dei tumori rari che verranno considerate separatamente: i tumori pediatrici, rari per definizione, già da anni inseriti nei protocolli di identificazione, diagnosi e cura dell'AIEOP; i tumori ematologici che già hanno una rete di trattamento ben identificata e i tumori rari solidi dell'adulto a cui si è cercato di dare ordine con la Rete Nazionale Tumori Rari.

Per rispondere a livello regionale all'istituzione della Rete Tumori Rari, alcune Reti Oncologiche italiane hanno già identificato dei Centri di eccellenza per i tumori a bassa incidenza proprio per favorire la diagnosi e la cura del cittadino vicino alla residenza ed evitarne la migrazione sanitaria.

Lo spirito della proposta di legge ministeriale è così pienamente concretizzato a livello regionale, favorendo la concentrazione dei casi, ma anche la crescita e la trasmissione della specifica expertise richiesta.

2. La creazione a livello europeo di una Rete per i Tumori Rari (ERN),⁶ che tende a identificare i Centri di ogni nazione dell'EU riconosciuti per il trattamento dei tumori rari, ma che non ha una corrispondenza completa con lo spirito della legge nazionale sopra riportata. Infatti la ERN vorrebbe identificare pochissimi Centri ad alta specializzazione riconosciuti a livello di ogni Nazione dell'EU, mentre la soluzione adottata dall'Italia vede una diffusione più capillare dei Centri di riferimento o un modello "hub and spoke" come previsto per le neoplasie a maggiore incidenza.

A nostro avviso, la centralizzazione estrema è idonea per Nazioni piccole o poco abitate e con alta organizzazione centralizzata, ma meno si presta ad essere applicata in Nazioni di estesa superficie, complesse come geografia e densamente abitate. Un conto infatti è concentrare i casi di mesotelioma in Nazioni piccole e ben organizzate come l'Olanda o la Danimarca, un conto è gestire la stessa patologia in Nazioni popolate come l'Italia, la Francia e la Germania dove i Centri di riferimento non potrebbero soddisfare rapidamente e completamente la richiesta di diagnosi e di cura di una neoplasia pur a bassa incidenza.

I due modelli sopracitati (italiano ed europeo) non vanno comunque visti in contrapposizione, ma semmai devono integrarsi per giungere alla soluzione migliore per la cura di questi pazienti, secondo il modello "hub and spoke".

Nel Rapporto AIRTUM 2016 "I tumori rari in Italia" il *burden* dei tumori rari nel nostro Paese viene analizzato per gruppi di sedi anatomiche. Infatti per i 198 diversi tumori rari identificati da RARECAREnet sono stati considerati indicatori relativi a incidenza, sopravvivenza a 1 e 5 anni e prevalenza.⁷

Pertanto i 198 tumori rari identificati da RARECAREnet sono stati suddivisi in 14 grandi gruppi sulla base delle caratteristiche cliniche e considerando i possibili specialisti di riferimento. Per esempio i tumori neuroendocrini, che hanno delle caratteristiche cliniche simili, vengono raggruppati in un unico gruppo, a prescindere dalla sede, così come i sarcomi, i tumori endocrini, i tumori embrionali e gli ematologici. Gli altri tumori rari sono classificati sulla base di specifiche sedi anatomiche essendo forme rare di tumori frequenti: i tumori rari della cavità toracica (tumori ad insorgenza da timo, trachea, pleura e tumori rari ad insorgenza nel polmone), i tumori rari ad insorgenza dal sistema digerente (esofago, stomaco, intestino, colon-retto, ano, pancreas, vie biliari e fegato), dall'apparato genitale, maschile (pene, testicolo, prostata) e femminile (utero, ovaie, vagina, mammella, tumori trofoblastici), dal tratto urologico (rene, uretere e vescica), dal sistema nervoso centrale, dalla pelle o dall'occhio, o i tumori ad insorgenza in sedi localizzate nella testa e nel collo, che sono tutti rari se scorporati nelle varie aree anatomiche (cavità nasali, nasofaringe, ghiandole salivari, orofaringe, ipofaringe e laringe, cavità orale e orecchio medio).

Dal punto di vista organizzativo, esistono comunque soluzioni differenti: i tumori rari distribuiti in tutto l'organismo, quali sarcomi, tumori neuroendocrini, tumori endocrini, tumori ematologici, richiederanno una specifica expertise e dunque la creazione di gruppi multidisciplinari *ad hoc*.^{8,9}

Al contrario, per le forme rare dei tumori frequenti (ad esempio il carcinoma a piccole cellule del polmone, il carcinoma metaplastico della mammella o il carcinoma papillifero del rene) non sarà necessario creare dei gruppi destinati specificamente al trattamento di queste forme a bassa incidenza, che in realtà non sono che dei sottoistotipi, ma ci si potrà avvalere dei gruppi multidisciplinari già attivi per tumori di quell'area anatomica, migliorando semmai le conoscenze in seno al gruppo di diagnosi e di trattamento specifici per le forme a bassa incidenza inserendo nel gruppo multidisciplinare un oncologo specialista in tumori rari. Per maggiore chiarezza si può così esemplificare: per trattare i rari casi di carcinoma dei dotti collettori del Bellini del rene, non verrà creato un gruppo specifico che sarebbe certamente poco attivo, ma si diffonderanno le linee guida di trattamento per il carcinoma dei dotti collettori ai gruppi multidisciplinari già esistenti per la diagnosi e il trattamento dei tumori renali.

Parimenti il trattamento dell'adenocarcinoma polmonare ALK mutato non prevederà la costituzione di un gruppo *ad hoc*, ma sarà il già esistente gruppo multidisciplinare per il trattamento dei tumori polmonari a trattare questo sottotipo di neoplasia ampliando le proprie competenze.⁹⁻¹¹

Incidenza

L'incidenza di tutti i 198 tumori rari risulta pari a 147 nuove diagnosi ogni 100.000 abitanti: in totale in Italia 89.000 persone hanno una diagnosi di tumore raro ogni anno.⁷ Questo numero rappresenta circa il 25% di tutti i nuovi tumori diagnosticati in un anno. In questo numero sono compresi anche cinque tumori considerati rari in Europa, ma che effettivamente non lo sono in Italia, poiché superano la soglia di 6 casi diagnosticati ogni 100.000 persone: di poco superiore per il linfoma diffuso a grandi cellule B, per il carcinoma a cellule squamose della laringe (7 casi ogni 100.000 persone), per il mieloma multiplo (8 casi ogni 100.000 persone), per il carcinoma epatocellulare (9 casi ogni 100.000 persone) mentre per il carcinoma della tiroide l'incidenza è di molto superiore: considerando i due sessi raggiunge i 14 casi diagnosticati ogni 100.000 persone/anno.^{4,7}

Tra i restanti 193 tumori rari, più di due terzi (139) hanno un tasso di incidenza annuo inferiore a 0,5/100.000, corrispondente a circa 7.100 casi; 25 entità hanno un tasso di incidenza tra 0,5 e 1 per 100.000, rappresentando circa 10.000 nuove diagnosi; mentre per 29 entità il tasso di incidenza è risultato compreso tra 1 e 6 per 100.000, circa 41.000 nuovi casi.⁷

Bisogna considerare che tanto più raro è il tumore, tanto più difficile è avere evidenze scientifiche per stabilire il miglior trattamento, effettuare studi clinici e accrescere le conoscenze sul tumore. Come conseguenza, è più difficile creare un gruppo multidisciplinare esperto in quella specifica malattia. Conoscere il numero di persone che ogni anno in Italia affronta una diagnosi di tumore raro, o molto raro, è importante perché fornisce la base per organizzare al meglio l'assistenza sanitaria per questi malati molto diversi tra di loro e molto complessi da curare.^{5,6,8,11}

Il 7% di tutti i tumori diagnosticati in Italia è costituito dai tumori ematologici rari (41 casi per 100.000) e il 18% da tumori solidi rari (106 casi per 100.000). Tra questi ultimi, i tumori rari epiteliali dell'apparato digerente sono i più frequenti (23%; incidenza: 26 casi per 100.000), seguiti dai tumori epiteliali del distretto testa e collo (17%; incidenza: 19 casi per 100.000), dai tumori rari dell'apparato genitale femminile (17%;

incidenza: 17 casi per 100.000), dai sarcomi (8%; incidenza: 9 casi per 100.000), dai tumori del sistema nervoso centrale e dai tumori epiteliali toracici rari (5%; incidenza: 6 e 5 per 100.000, rispettivamente). I tumori endocrini rappresentano il 13% includendo i carcinomi della tiroide, ma escludendo il tumore della tiroide sono meno dell'1% con incidenza di meno di un caso l'anno ogni 100.000 persone. I restanti tumori a bassa incidenza quali i tumori rari dei genitali maschili, i tumori neuroendocrini (4 nuovi casi anno ogni 100.000), i tumori dell'occhio, i tumori rari cutanei, il melanoma maligno delle mucose e i tumori embrionali extragonadici, con meno di un caso diagnosticato ogni 100.000 persone, rappresentano complessivamente meno del 4% di tutti i tumori solidi rari.⁸ Figura 32

I pazienti con un tumore raro sono in media più giovani di quelli con un tumore frequente, aprendo delle importanti tematiche di tipo riabilitativo e di reinserimento nel mondo del lavoro.¹²

In definitiva i dati analizzati permettono di affermare che ogni quattro tumori diagnosticati in Italia uno è raro; questa proporzione è simile a quella osservata in Europa (24%).¹⁻³ Le differenze di incidenza evidenziate in seno ai diversi Paesi europei possono essere dovute alla diversa distribuzione dei fattori di rischio (ambientali, stili di vita, professionali e genetici), considerando che si tratta di diverse popolazioni, ma anche alle differenze in termini di organizzazione sanitaria, di diffusione dell'expertise e di accuratezza della diagnosi.

Sopravvivenza

Sulla base di quanto osservato nell'analisi di sopravvivenza, è possibile affermare che la proporzione di soggetti in vita dopo cinque anni dalla diagnosi di un tumore raro è, in media, più bassa rispetto a quanto osservato tra i pazienti con una diagnosi di tumore frequente (rispettivamente 55% e 68%) e, sia per i tumori rari sia per quelli frequenti, la sopravvivenza diminuisce con l'aumentare dell'età, restando penalizzate le fasce dei pazienti più anziani (>75 anni).^{2,7}

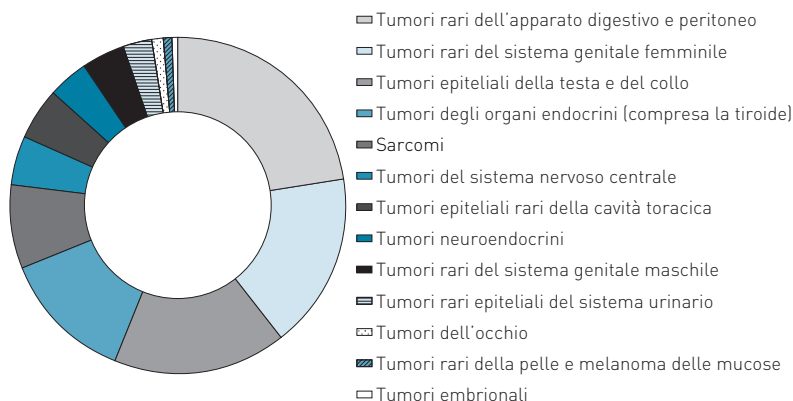


FIGURA 32. Distribuzione di frequenza dei tumori rari per sede di insorgenza.

Analizzando la sopravvivenza in base alla fascia di età, nei pazienti con età inferiore a 54 anni la sopravvivenza è simile nei tumori rari e in quelli frequenti (77% vs 78% rispettivamente) mentre dopo i 54 anni si evidenzia una marcata differenza nella sopravvivenza. Nelle coorti dei pazienti più anziani la prognosi è peggiore.⁷ Figura 33

La minore sopravvivenza osservata tra i pazienti con tumore raro rispetto a quelli con diagnosi di un tumore frequente può essere determinata da più fattori. Va sottolineato che le differenze in sopravvivenza tra tumori rari e frequenti un anno dopo la diagnosi sono minime, ma si amplificano con il passare del tempo dalla diagnosi. Le cause sono da identificare nella minore efficacia dei trattamenti nei tumori rari rispetto a quelli adottati nei tumori frequenti, nella differente distribuzione per stadio alla diagnosi a causa della impossibilità di pianificare programmi di screening nei tumori rari, in una ritardata diagnosi per minore sensibilizzazione in queste forme dell'opinione pubblica e dei medici di medicina generale e nel diverso comportamento biologico e storia naturale dei tumori a bassa incidenza. Inoltre, è necessario considerare che i tumori rari includono molti tumori con una cattiva prognosi (sopravvivenza relativa a 5 anni inferiore al 50%), quali i tumori del distretto testa-collo, dell'esofago, dell'intestino tenue, dell'ovaio, del sistema nervoso centrale, delle vie biliari, del fegato, della pleura, il mieloma multiplo, la leucemia mieloide acuta, la leucemia linfatica acuta.^{2,3,5-8}

Prevalenza

L'analisi della prevalenza, cioè di quante persone sono viventi con una pregressa diagnosi di tumore raro, ha permesso di stimare che circa 900.000 persone erano vive in

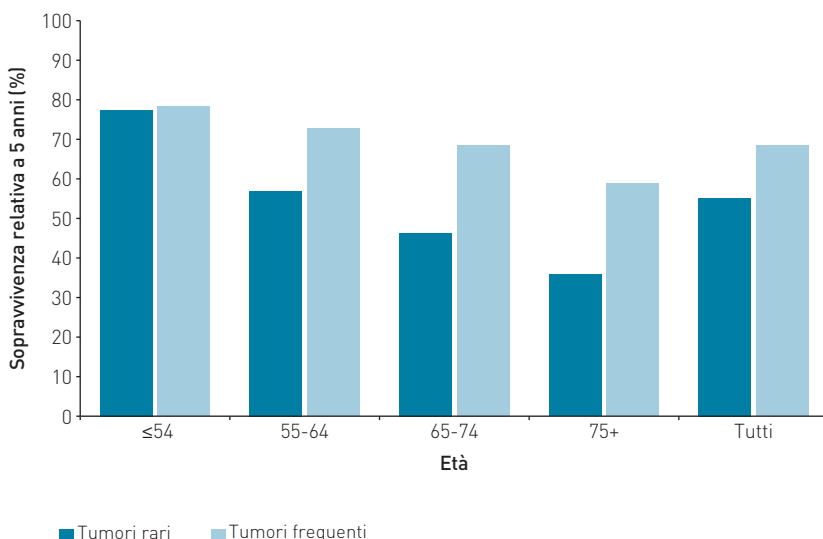


FIGURA 33. Sopravvivenza relativa a 5 anni (%) per i tumori rari e quelli comuni in Italia della lista RARECAREnet, per fasce di età. Casi diagnosticati nel periodo 2000-2008 e seguiti fino al 31 dicembre 2009.^{1,2,7}

Italia nel 2010 con la diagnosi di tumore raro. La prevalenza più elevata è stata osservata per i tumori rari ematologici (278 casi ogni 100.000) e per i tumori rari del sistema genitale femminile (265 casi ogni 100.000). La prevalenza dei tumori rari cutanei, dei tumori epiteliali rari del tratto digerente e dei tumori epiteliali rari della cavità toracica è risultata molto bassa (<10 per 100.000).⁷

I dati di prevalenza sono stati analizzati per singolo tumore e in rapporto alla distanza dalla diagnosi (meno di 2 anni dalla diagnosi, tra 2 e 5 anni dalla diagnosi, e oltre i 5 anni dalla diagnosi). Conoscere il numero delle persone viventi con una diagnosi di tumore raro, suddiviso per tempo intercorso dalla diagnosi, è estremamente importante. Infatti ci fornisce elementi per programmare l'assistenza ai pazienti che, a seconda del tipo di tumore raro e della sua evoluzione nel tempo, avranno differenti bisogni assistenziali.

L'alta prevalenza osservata per le malattie ematologiche rare e per i tumori rari ginecologici è dovuta all'elevata incidenza (la maggior parte delle malattie ematologiche e i tumori ginecologici hanno complessivamente tassi di incidenza abbastanza elevati) e alla loro buona possibilità di cura. La bassa prevalenza dei tumori epiteliali rari del tratto digerente è dovuta alla scarsa curabilità di queste forme che incide pesantemente sulla sopravvivenza come nelle neoplasie dell'esofago, dell'intestino tenue, delle vie biliari e del fegato. Fanno eccezione i tumori neuroendocrini sia del pancreas sia dell'intestino tenue che hanno una prognosi legata al grading e al numero di mitosi, ma che, anche in fase metastatica, possono avere un'evoluzione meno rapida e infausta.

Problematiche connesse alla terapia

I tumori rari non pongono solo problematiche connesse alla diagnosi, ma la rarità si riflette pesantemente anche sui percorsi di cura.^{5,8,9,11,13-15}

Dal punto di vista chirurgico è necessario che lo specialista che si approssima ad un paziente con tumore raro abbia una curva di apprendimento lunga, regolare e non occasionale, con scambio di esperienze con colleghi dotati di maggiore expertise. L'aggiornamento va tenuto costante e ad alto livello. Ma l'expertise non deve essere legata ad una sola persona, ma ad un gruppo o ad una scuola che sappiano trasmettere le conoscenze che non devono essere vincolate al singolo.^{9,11-13}

Anche la radioterapia necessita di esperienza e spesso di dotazioni particolari. Pensiamo all'importanza dell'adroterapia nei condrosarcomi e nei cordomi come esempio limite.

Per l'accesso alle cure farmacologiche il discorso è ancora più complesso. Infatti ad una terapia di base validata e consolidata, che dovrebbe essere disponibile in centri Hub regionali per evitare penose migrazioni sanitarie, nei tumori rari si deve necessariamente associare una ricerca di vertice per identificare nuove molecole attive che migliorino i tassi di cura e, se possibile, di guarigione.^{8,12,14,15}

Queste terapie devono essere validate in studi sperimentali che necessariamente vanno concentrati in Centri di riferimento.^{1,6,14,15}

Una volta che un farmaco si sia dimostrato attivo, la sua accessibilità deve essere resa agile e in tempi stretti per evitare pericolose diseguaglianze tra cittadini.^{8,11} Per contro la sperimentazione deve essere condotta in modo impeccabile, mancando il presupposto della numerosità del campione, necessaria invece nei tumori frequenti, e le conclusioni

rese pubbliche e scientificamente sostenibili per evitare fraintendimenti o illusorie aspettative qualora lo studio risulti negativo.^{12,13,16}

In sintesi vanno perdendo di significato i case report o le raccolte di pochi casi perché difficilmente possono essere di aiuto per un vero avanzamento delle conoscenze, ma sono solo generatori di ipotesi di lavoro.^{8,12,13}

L'azione congiunta delle associazioni dei pazienti e dei clinici è sempre più necessaria per conoscere i veri progressi, per ricacciare le terapie miracolose o inconsistenti e per facilitare e accelerare l'accesso ai nuovi farmaci dimostratisi efficaci.^{8,11}

Conclusioni

Questa analisi ha confermato che i tumori rari sono un rilevante problema di sanità pubblica in Italia, fornendo per la prima volta a livello nazionale stime quantitative di un fenomeno già noto da tempo e ora inquadrato in un capitolo specifico. La disponibilità di indicatori epidemiologici dettagliati per circa 200 tumori rari, alcuni dei quali estremamente rari, ha permesso di definire per la prima volta quale sia l'incidenza di questi tumori, sia dal punto di vista sanitario, per la programmazione di percorsi dedicati, sia dal punto di vista sociale, in quanto sono numerosi i pazienti e le famiglie che, per la frammentazione delle competenze o in mancanza di punti di riferimento, sono spesso costretti a onerose migrazioni sanitarie.^{8,11}

Come accade per la maggior parte delle malattie rare, la presa in carico dei soggetti con tumore a bassa incidenza è spesso difficile e complessa. Per la loro rarità, i pazienti colpiti da questi tumori incontrano maggiore difficoltà nell'ottenere una diagnosi adeguata e di conseguenza un trattamento idoneo.^{1,2,4,5,8}

La gestione clinica dei tumori rari richiede approcci multidisciplinari ancora più dettagliati di quanto non avvenga nei tumori frequenti, per migliorare i tempi alla diagnosi, la precisione della stessa, un approccio terapeutico più mirato e coronato da miglior successo in modo da incidere favorevolmente sulla prognosi. Accade spesso, però, che le professionalità e le competenze necessarie per la gestione di un tumore raro siano distribuite sul territorio e non presenti, come desiderabile, in un unico Centro clinico. Di qui il problema della frammentazione dell'assistenza alla base della migrazione sanitaria in ambito nazionale e internazionale con conseguenti elevati costi economici e sociali.^{1,2,7,10,11} I miglioramenti nella cura di queste neoplasie devono nascere da un impulso alla ricerca di base e traslazionale. La migliore conoscenza dei meccanismi genetici, epigenetici e biomolecolari delle malattie ha già prodotto risultati interessanti nei tumori ad alta incidenza, ma alcuni interessanti progressi sono già riscontrati anche nei tumori rari, quali la terapia con farmaci a bersaglio molecolare nei GIST, in alcune forme di sarcomi, nei tumori neuroendocrini, nelle neoplasie germinali.^{4,5,9}

Purtroppo il basso numero di casi permette raramente lo sviluppo di studi randomizzati e, se lo consente, questi sono conclusi nell'arco di anni. Inoltre, la ricerca farmacologica nei tumori rari, pur supportata dalle leggi sui farmaci orfani, ha maggiori difficoltà a svilupparsi, vista la complessità nello sviluppo di nuove molecole, nella loro sperimentazione clinica e nel conseguimento di risultati definitivi.^{5,8,9,12,16}

La bassa incidenza di questi tumori riduce infine gli investimenti da parte dei partner privati o delle istituzioni pubbliche per la minore resa economica o mediatica di questa ricerca.

Solo uno sforzo collettivo da parte dei ricercatori di base, dei clinici e dei decisori politici, oltre ad un coinvolgimento sempre più diretto dell'industria farmaceutica, potrà permettere il superamento delle disuguaglianze nel trattamento dei tumori rari rispetto alle patologie oncologiche più frequenti.

Bibliografia

1. www.rarecarenet.eu
2. Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, et al. RARECARE Working Group. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer* 2011; 47:2493-511. doi: 10.1016/j.ejca.2011.08.008.
3. Gatta G, Mallone S, van der Zwan JM, et al. EUROCARE Working Group. The burden of rare cancers in Europe. *Adv Exp Med Biol* 2010; 686:285-303. doi: 10.1007/978-90-481-9485-817.
4. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO-CARE 5 - a population based study. *Lancet Oncology* 2014; 15:23-34.
5. Gatta G, Ciccolallo L, Ian Kunkler I, et al. EUROCARE Working Group. Survival from rare cancer in adults: a population-based study. *Lancet Oncology* 2006; 7:132-40. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70471-X.
6. Gatta G, Capocaccia R, Botta L, et al. Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet - a population-based study. *Lancet Oncology* 2017 Jul 4. pii: S1470-2045(17)30445-X. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30445-X [Epub ahead of print].
7. AIRTUM Working Group. I tumori rari in Italia. In: AIOM AIRTUM. I numeri del cancro in Italia. Rapporto 2016. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2016; 69-73.
8. Boyd N, Dancey JE, Blake Gilks C, et al. Rare cancers: a sea of opportunity. *Lancet Oncology* 2016; 17:e52-e61. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00386-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00386-1).
9. Blay JY, Coindre JM, Ducimetiere F, Ray-Coquard I. The value of research collaboration and consortia in rare cancers. *Lancet Oncol* 2016; 17:e62-e69. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00388-5.
10. Rosenberg SM, Newman LA, Partridge AH. Breast cancer in young women: rare disease or public health problem? *JAMA Oncol* 2015; 1:877-8. doi:10.1001/jama-oncol.2015.211.
11. 28° Rapporto sulla condizione assistenziale dei malati oncologici. Realizzato da FAVO. Mediateca Srl, Tipografia Rodolfo Bartolotta Srl, maggio 2016.
12. Komatsubara KM, Cavajal RD. The promise and challenges of rare cancer research. *Lancet Oncology* 2016; 17:136-8. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00485-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00485-4).
13. Ray-Coquard I, Montesco MC, Coindre JM. Sarcoma: concordance between initial diagnosis and centralized expert review in a population-based study within three European regions. *Ann Oncol* 2012; 23:2442-9.
14. Gagne JJ, Thompson L, O'Keefe K, Kesselheim AS. Innovative research methods for studying treatments for rare diseases: methodological review. *BMJ* 2014; 349:g6802. doi: 10.1136/bmj.g6802.
15. Thway K, Wang J, Mubako T, Fisher C. Histopathological diagnostic discrepancies in soft tissue tumours referred to a specialist centre: reassessment in the era of ancillary molecular diagnosis. *Sarcoma* 2014; 2014:686902. doi: 10.1155/2014/686902.
16. Casali PG, Bruzzi P, Bogaerts J, Blay JY. Rare Cancers Europe (RCE) methodological recommendations for clinical studies in rare cancers: a European consensus position paper. *Ann Oncol* 2015; 26(2):300-6.

7 Neoplasie per singole sedi

Colecisti e vie biliari

FRANCESCO PANTANO¹, MICHELE IULIANI², GIULIA RIBELLI³, SONIA SIMONETTI⁴, GIUSEPPE TONINI⁵
E AIRTUM WORKING GROUP

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

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

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

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

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

COLECISTI E VIE BILIARI	
Incidenza	Sono poco meno di 5.000 i nuovi casi attesi nel 2017, l'1% di tutti i nuovi casi di tumore.
Mortalità	I decessi per tumore della colecisti e vie biliari rappresentano il 2% di tutti i decessi oncologici nel sesso maschile e il 3% nel sesso femminile.
Sopravvivenza a 5 anni	Il 17% dei maschi e il 15% delle femmine che hanno contratto queste neoplasie risultano ancora in vita a 5 anni dalla diagnosi (periodo 2005-2009) e rispetto ai quinquenni precedenti la speranza di vita appare lievemente migliorata. Come in altre neoplasie a prognosi severa, non si osservano significative differenze in ambito nazionale.
Sopravvivenza a 10 anni	La sopravvivenza dopo 10 anni dalla diagnosi risulta sovrapponibile alla sopravvivenza a 5 anni.
Fattori di rischio	I fattori di rischio più noti, come la presenza di parassiti epatobiliari, colangite sclerosante primaria, cisti del tratto biliare, epatoliti e tossine sono associati con un'inflammatione cronica da un aumentato turnover cellulare. Altro fattore di rischio ben noto è rappresentato dai calcoli nell'albero biliare. Fattori di rischio di più recente acquisizione sono simili a quelli già noti per l'epatocarcinoma (HCC) e sono cirrosi, epatiti B o C croniche, obesità, diabete e alcool. Malattie cistiche del coledoco, come la sindrome di Caroli, sono malattie genetiche rare in cui le anomalie anatomiche del dotto pancreatico-biliare portano a un reflusso di enzimi pancreatici, colestasi e inflammatione delle vie biliari.
Diagnosi	Leggere il paragrafo sottostante. Per ulteriori approfondimenti consultare Linee Guida AIOM nel sito www.aiom.it
Trattamento	Leggere il paragrafo sottostante. Per ulteriori approfondimenti consultare Linee Guida AIOM nel sito www.aiom.it

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, epatoliti e tossine sono associati con un'inflammazione cronica da un aumentato turnover cellulare. Fattori di rischio di più recente acquisizione di iCCA sono simili a quelli già noti per l'epatocarcinoma (HCC) e sono cirrosi, epatiti B o C croniche, obesità, diabete e alcool. Ciononostante la prevalenza di questi fattori di rischio nei pazienti affetti da iCCA è minore di quella di pazienti affetti da HCC. Fattori di rischio sospetti, ma non accertati, includono malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD), fumo e polimorfismi genetici.

Malattie cistiche del coledoco, come la sindrome di Caroli, sono malattie genetiche rare in cui le anomalie anatomiche del dotto pancreatico-biliare portano a un reflusso di enzimi pancreatici, colestasi e infiammazione delle vie biliari.³ Le cisti del dotto biliare che danno maggior predisposizione al CCA sono quelle di tipo 1 (solitarie, extraepatiche) e quelle di tipo 4 (intraepatiche assieme alle extraepatiche).³ L'incidenza del CCA in questi pazienti aumenta con l'età, 32 anni è l'età media di diagnosi di CCA.³ Inoltre, recentemente, è stata dimostrata una forte associazione tra la presenza di cisti del dotto biliare e un aumentato rischio di iCCA e di CCA extraepatico.^{4,5}

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

Inoltre una forte correlazione tra epatiti croniche virali e CCA è stata trovata in una serie di recenti studi clinici.^{4-7, 8-10} L'obesità può essere considerata come un altro fattore di rischio per CCA. Infatti un BMI maggiore di 30 è stato 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 contrarre CCA dovuto al diabete,^{18,24} all'alcool e al fumo.¹³

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

Incidenza

Sono poco meno di 5.000 i nuovi casi attesi nel 2017, l'1% di tutti i nuovi casi di tumore.^{Tabella 5} L'incidenza dei tumori della colecisti e delle vie biliari è simile nei due sessi, tuttavia, l'andamento nel tempo appare diverso, con una riduzione significativa solo nel sesso femminile (-3,2%/anno), al netto dell'effetto causato dall'invecchia-

mento progressivo della popolazione.^{Tabella 23, Figure 13A-B} Contrariamente alla maggior parte delle neoplasie, questo tumore presenta un'insorgenza leggermente superiore al Sud, che, rispetto al Nord, ha valori superiori del 13% tra i maschi e del 21% tra le femmine.^{Tabelle 24-25}

Mortalità

I decessi per tumore della colecisti e vie biliari rappresentano l'1% di tutti i decessi oncologici nel sesso maschile e il 3% nel sesso femminile. La mortalità è stabile tra gli uomini, in riduzione tra le donne (-2,7% per anno).^{Tabella 23, Figure 13A-B} La mortalità non presenta differenze significative tra le varie aree geografiche.^{Tabella 26-27}

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 18-19} Come in altre neoplasie a prognosi severa, non si osservano significative differenze in ambito nazionale.^{Tabella 28}

La sopravvivenza dopo 10 anni dalla diagnosi risulta sovrapponibile alla sopravvivenza a 5 anni.

Prevalenza

In Italia risiedono 8.896 persone con pregressa diagnosi di un tumore della colecisti e vie biliari, meno dell'1% di tutti i pazienti con tumore, con un rapporto tra maschi e femmine di 1,2:1. Anche per questi tumori, caratterizzati da una prognosi generalmente sfavorevole, la maggior parte delle persone si trova temporalmente in prossimità della diagnosi (il 37% entro i 2 anni, il 59% entro i 5 anni). Non si osservano marcate differenze tra le diverse aree del Paese.^{Tabella 29}

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 identificarli in stadio precoce quando è ancora possibile la rimozione chirurgica. Nella maggior parte dei casi i tumori delle vie biliari sono infatti diagnosticati in fase avanzata quando compare il segno più comune rappresentato dall'ittero causato dall'ostruzione del dotto biliare.

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

Terapia

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

Il tipo di procedura chirurgica per un tumore trattabile chirurgicamente si basa sulla sua posizione anatomica all'interno del tratto biliare. La resezione ilare del tratto biliare

coinvolto e la resezione completa epatica sono raccomandate per i tumori ilari. L'escissione del dotto biliare e la pancreaticoduodenectomia sono raccomandate rispettivamente per i tumori mediali e distali. I tumori del dotto mediale biliare, che possono essere completamente rimossi con una resezione del dotto biliare isolato, sono rari.

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

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

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

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

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

Bibliografia

1. Khan SA, Toledano MB, Taylor-Robinson SD. Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2008; 10:77-2.
2. Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011; 54:173-84.
3. Soreide K, Korner H, Havnen J, et al. Bile duct cysts in adults. *Br J Surg* 2004; 91:1538-48.
4. Lee TY, Lee SS, Jung SW, et al. Hepatitis B virus infection and intrahepatic cholangiocarcinoma in Korea: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1716-20.
5. Welzel TM, Mellekjær 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. I tumori in Italia, rapporto 2016: Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2017; 41(2): Suppl. 1.
15. Akamatsu N, Sugawara Y, Hashimoto D, et al. Surgical strategy for bile duct cancer: advances and current limitations. *World J Clin Oncol* 2011; 2: 94-107.
16. Nishio H, Nagino M, Nimura Y. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma: the Nagoya experience. *HPB (Oxford)* 2005; 7:259-62.
17. Ito F, Agni R, Rettammel RJ, et al. Resection of hilar cholangiocarcinoma: concomitant liver resection decreases hepatic recurrence. *Ann Surg* 2008; 248:273-9.
18. van Gulik TM, Kloek JJ, Ruys AT, et al. Multidisciplinary management of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor): extended resection is associated with improved survival. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37:65-71.
19. Cheng QB, Yi B, Wang JH, et al. Resection with total caudate lobectomy confers survival benefit in hilar cholangiocarcinoma of Bismuth type III and IV. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38:1197-203.
20. Cho MS, Kim SH, Park SW, et al. Surgical outcomes and predicting factors of curative resection in patients with hilar cholangiocarcinoma: 10-year single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 2012; 16:1672-9.
21. Fuks D, Regimbeau JM, Le Treut YP, et al. Incidental gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 Study Group. *World J Surg* 2011; 35:1887-97.
22. Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996; 7:593-600.
23. Penz M, Kornek GV, Raderer M. Phase II trial of two-weekly gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Ann Oncology* 2001; 12:183-6.
24. Valle JW, Wasan H, Johnson P, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised phase II study – the UK ABC-01 study. *Br J Cancer* 2009; 101:621-7.
25. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362:1273-81.

Colon e retto

CARMINE PINTO E AIRTUM WORKING GROUP

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

pinto.carmine@ausl.re.it

COLON E RETTO	
Incidenza	Sono stimate circa 53.000 nuove diagnosi di tumore del colon-retto nel 2017. Sia tra gli uomini (15% di tutti i nuovi tumori) sia tra le donne (13%) si trova al secondo posto, preceduto rispettivamente dalla prostata e dalla mammella.
Mortalità	Nel 2014 sono stati osservati 18.671 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 alcool. Fattori di protezione sono rappresentati da: consumo di frutta e verdure, carboidrati non raffinati, vitamina D e calcio e dalla somministrazione di antinfiammatori non steroidei per lungo tempo. Ulteriori condizioni di rischio sono costituite dalla malattia di Crohn e dalla rettocolite ulcerosa. Suscettibilità ereditarie (2-5%) riconducibili a sindromi in cui sono state identificate mutazioni genetiche sono la poliposi adenomatosa familiare (FAP) e la sindrome di Lynch.
Diagnosi	Leggere il paragrafo sottostante. Per ulteriori approfondimenti consultare Linea Guida AIOM nel sito www.aiom.it
Trattamento	Leggere il paragrafo sottostante. Per ulteriori approfondimenti consultare Linea Guida AIOM nel sito www.aiom.it

Fattori di rischio

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

Incidenza

Sono stimate circa 53.000 nuove diagnosi di tumore del colon-retto nel 2017. Secondo i dati AIRTUM, sia tra gli uomini (16% di tutti i nuovi tumori) sia tra le donne (13%) si trova al secondo posto, preceduto rispettivamente dalla prostata e dalla mammella.^{Tabella 6} Nella classifica dei tumori più frequenti per gruppi di età il carcinoma del colon-retto occupa sempre posizioni elevate, variando nelle diverse età tra l'8% e il 14% negli uomini e tra il 4% e il 17% nelle donne.^{Tabella 7} La diffusione dei fattori di rischio, l'anticipazione diagnostica e l'aumento dell'età media della popolazione sono alla base della progressiva crescita dell'incidenza di questo tumore negli anni passati. Il trend temporale per gli uomini è passato da un andamento in crescita fino alla metà degli anni Duemila (+2,1%/anno nel periodo 2003-2007, seppur non statisticamente significativo) a una successiva riduzione (-3,8%/anno dopo il 2007), effetti associati con l'attivazione dei programmi di screening organizzati e dei round cosiddetti di prevalenza. Anche nel sesso femminile si osserva lo stesso andamento, seppur senza raggiungere la significatività statistica: -0,7%/

anno nel periodo 2003-2017. ^{Tabella 23, Figure 11A-B} I confronti geografici nazionali mostrano valori omogenei nel Centro-Nord e inferiori nel Sud/Isole sia nei maschi (Sud/Isole -15% rispetto al Nord) sia nelle femmine (Sud/Isole -12%), ^{Tabelle 24-25} anch'essi coerenti con la diversa presenza dei fattori precedentemente indicati.

Mortalità

Nel 2014 sono stati osservati 18.671 decessi per carcinoma del colon-retto (ISTAT) (di cui il 54% negli uomini), neoplasia al secondo posto nella mortalità per tumore (11% nei maschi, 12% nelle femmine), ^{Tabella 9} e tra il secondo e terzo posto nelle varie età della vita. ^{Tabella 10} La mortalità per questa patologia è in calo sia tra i maschi (-1,8%/anno) sia tra le femmine (-1,0%), ^{Tabella 23, Figure 11A-B} Si è ridotto il gradiente Nord-Centro-Sud: nel Meridione, rispetto al Nord, si osservano valori inferiori dell'8% tra i maschi e simili tra le femmine. ^{Tabelle 26-27}

Sopravvivenza

Il carcinoma del colon-retto presenta una prognosi sostanzialmente favorevole. La sopravvivenza a 5 anni in Italia è pari a 66% per il colon e 62% per il retto, senza alcuna differenza di genere. ^{Tabelle 18-19} Presenta valori elevati tra i pazienti giovani, passando dal 69% tra 15 e 44 anni al 54% tra gli anziani (75+). ^{Tabella 20} Le Regioni meridionali presentano indici di sopravvivenza inferiori di circa il 6-8% rispetto al Centro-Nord nei maschi e del 5-6% nelle femmine. ^{Tabella 28}

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

Prevalenza

Sono oltre 464.000 i pazienti con pregressa diagnosi di carcinoma del colon-retto in Italia (53% maschi), al secondo posto tra tutti i tumori e pari al 14% di tutti i pazienti oncologici. Il 17% di questi si trova in verità ad ormai oltre 15 anni dalla diagnosi (e il 15% tra i 10 e i 15 anni), mentre la restante quota è equamente distribuita entro i 2, tra i 2 e i 5 e i 5 e 10 anni (circa 23% per ogni periodo). In considerazione della stabile lieve tendenza al decremento della mortalità osservata da ormai lungo periodo, sono soprattutto l'incidenza (con la sempre maggiore tendenza alla diagnosi precoce e alla diffusione dei programmi di screening di questi ultimi anni) e la sostanziale buona sopravvivenza (tendente al miglioramento) a condizionare i "numeri" delle persone che convivono con questo tipo di diagnosi e la loro distribuzione lungo la storia clinica, con evidenti diverse esigenze assistenziali e di sostegno nel follow-up. La maggior parte di queste persone si concentra nelle età più anziane, con una proporzione, oltre i 75 anni di età, di 2.914 casi ogni 100.000 abitanti, doppia rispetto alla fascia 60-74 anni e di 8-10 volte maggiore di quella 45-59. Notevoli differenze si registrano tra le Regioni del Nord e del Centro Italia (rispettivamente 730/100.000 nel NO, 714 nel NE, 671 nel Centro) rispetto al Sud/Isole (413/100.000). ^{Tabella 29}

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 (vedi capitolo 10). In Italia permangono marcate differenze tra Nord e Sud/Isole.⁹

Terapia

La chirurgia è il più comune trattamento per il carcinoma del colon-retto.¹⁰ La chemioterapia adiuvante contenente oxaliplatino in combinazione con 5-fluorouracile/acido folinico (regime FOLFOX4) o capecitabina (regime XELOX) nei pazienti con linfonodi positivi (stadio III) dopo chirurgia "curativa" ha prodotto un significativo prolungamento della sopravvivenza rispetto al trattamento con solo 5-fluorouracile/acido folinico.^{11,12} 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.¹³ 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.

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.¹⁴ 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,¹⁵⁻²⁶ con una sopravvivenza che può superare i 30 mesi. La caratterizzazione molecolare dei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico sulla base del test per le mutazioni di KRAS (codoni 12 e 13 dell'esone 2) ha rappresentato un importante progresso in questa patologia, permettendo di escludere dal trattamento con gli anticorpi monoclonali (mAb) anti-EGFR una popolazione resistente. In questo setting di pazienti nello studio CRYSTAL la combinazione FOLFIRI + cetuximab determinava un significativo vantaggio in sopravvivenza confrontata con la sola chemioterapia. Le mutazioni dei codoni 12 e 13 dell'esone 2 di KRAS hanno rappresentato fino all'agosto 2013 l'unico criterio previsto dalle agenzie regolatorie europee e nazionali (EMA, AIFA) per la selezione su base molecolare dei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico

da sottoporre a trattamento con farmaci anti-EGFR. La popolazione KRAS *wild type* così considerata rappresentava circa il 60% dei carcinomi del colon-retto metastatici. Ulteriori approfondimenti nella caratterizzazione molecolare hanno permesso di individuare altre mutazioni che possono intervenire nella resistenza al trattamento con mAb anti-EGFR, rappresentate dalle mutazioni negli esoni 3 e 4 di KRAS e negli esoni 2, 3 e 4 di NRAS. La determinazione delle mutazioni di RAS (esoni 2, 3 e 4 di KRAS e di NRAS) viene attualmente richiesta per la selezione dei pazienti da sottoporre a terapia con mAb anti-EGFR. I pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico RAS *wild type* rappresentano circa il 40-45% del totale dei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico. È stato inoltre evidenziato che la presenza di mutazioni di BRAF, rilevabili in circa il 9% dei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico, ha un significato prognostico negativo e di resistenza alla chemioterapia.²² 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.²³ 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).²⁴ 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).²⁵

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

Di particolare interesse l'attività del regime di chemioterapia a tre farmaci nei pazienti con mutazione di BRAF.^{26,27}

In pazienti anziani e/o fragili non pretrattati la combinazione fluoropirimidina (capecitabina, 5-fluorouracile) + bevacizumab si è dimostrata efficace e ben tollerabile.^{28,29}

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.³⁰ 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 RECOURSE un miglioramento della sopravvivenza statisticamente significativo.³¹ 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 re-

sezione delle metastasi permette una “lunga sopravvivenza” nel 15% dei pazienti operati.³² 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.³³ Studi di immunoterapia hanno evidenziato una promettente attività di anticorpi monoclonali anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) in pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico pretrattati con instabilità dei microsattelliti (MSI - H), che rappresentano circa il 4% di questa popolazione.^{34,35}

Nel carcinoma localmente avanzato del retto medio-basso (localizzato a <12 cm dal margine anale) la chemioterapia con 5-fluorouracile/capecitabina in combinazione con la radioterapia *long course* preoperatoria rappresenta lo standard di trattamento, riducendo in maniera statisticamente significativa l’incidenza di recidive locali.³⁶⁻³⁹ 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.⁴⁰⁻⁴⁴ L’impatto reale dell’aggiunta dell’oxaliplatino nel trattamento preoperatorio potrà essere valutato nei prossimi anni dopo un più lungo follow-up.

L’impiego della chemioterapia adiuvante nei pazienti con carcinoma del retto-medio basso sottoposti a chemio-radioterapia preoperatoria rimane ad oggi un argomento controverso; nella pratica clinica dovrebbero essere considerati lo stadio clinico prima del trattamento preoperatorio e lo stadio patologico postchirurgia.

In pazienti selezionati per estensione loco-regionale o per malattia metastatica (M1) sincrona con lesioni epatiche/polmonari reseccabili può trovare indicazione la radioterapia *short course* preoperatoria integrata nel programma terapeutico.^{45,46}

Bibliografia

- Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 138:2029-43.
- Marshall JR. Prevention of colorectal cancer: diet, chemoprevention and lifestyle. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37:73-82.
- Freeman HJ. Colorectal cancer risk in Crohn disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14:1810-1.
- Mellemkjaer L, Olsen JH, Frisch M, et al. Cancer in ulcerative colitis. *Int J Cancer* 1995; 60:330-3.
- 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.
- Ponz De Leon M, Benatti P, Rossi G, et al. Epidemiology of tumors of the colon and rectum. Ed. Ufficio Attività Grafiche, Modena 2006.
- Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, et al. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010; 138:2044-58.
- Butterworth AS, Higns 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.
- Osservatorio Nazionale Screening, <http://www.osservatorionazionale screening.it/content/i-numeri-degli-screening>
- AiOM, Linea Guida, Carcinoma del colon-retto, 2015, www.aiom.it
- 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.
- Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun JA, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus bolus 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) as adjuvant therapy for stage III colon cancer: Survival follow-up of study N016968 (XELOXA). *ASCO GI* 2012, Abstract 388.
- 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.
- Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves

- with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22:1209-14.
15. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2335-42.
 16. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26:2013-9.
 17. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011; 29:2011-9.
 18. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:663-71.
 19. Douillard J, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III study of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (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.
 20. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012; 30:2499-506.
 21. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucicromab 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.
 22. Soric MJ, Wiese MD2, Rowland A, et al. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol* 2015; 26 (1):13-21. doi: 10.1093/annonc/mdu378. Epub 2014 Aug 12.
 23. 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.
 24. 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.
 25. Lenz HJ, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. FOLFIRI or mFOLFOX6, combined with BV or CET, are 1st-line treatments for MCR. The optimal antibody combination is unknown. *Proc ESMO* 2014, Abstr 5010.
 26. 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.
 27. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015; 16:1306-15.
 28. 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.
 29. Pinto C, Antonuzzo L, Porcu L, et al. Efficacy and safety of bevacizumab combined with fluoropyrimidine monotherapy for unfit or older patients with metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer* 2016. pii: S1533-0028(16)30153-0. doi: 10.1016/j.clcc.2016.08.006.
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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 (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:238-46.
 34. 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.
 35. Overman MJ, Lonardu S, Leone F, et al. Nivolumab in patients with DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability high metastatic colorectal cancer: Update from CheckMate 142. *Proc ASCO GI* 2017, Abstr 519.
 36. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1731-40.
 37. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: Results of FFD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24:4620-5.
 38. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:1114-23.
 39. Hofheinz R, Wenz FK, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus 5-fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicenter, non-inferiority, phase III trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:579-88.
 40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Rodol 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.
44. Schmoll HJ, Haustermans K, Price TJ, et al. Preoperative and postoperative chemoradiotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine alone in locally advanced rectal cancer: first results of the PETACC-6 randomised phase III trial. *J Clin Oncol* 2013; 32:Abstr 3531.
45. Van Gjin W, Marijnen CAM, Ngeteged 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.
46. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer. Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012; 30:3827-33.

Esofago

VANNA CHIARION SILENI E AIRTUM WORKING GROUP
 SSD Oncologia del Melanoma ed Esofago, Istituto Oncologico Veneto IRCCS di Padova
 vanna.chiarion@iov.veneto.it

ESOFAGO	
Incidenza	Nel 2017 sono stimati in Italia 2.100 nuovi casi: 1.500 nei maschi, 600 nelle femmine (rispettivamente 1 e 0,2% di tutte le neoplasie), con una incidenza di 7,5 casi per 100.000 al Nord e 2 al Centro-Sud.
Mortalità	Nel 2014 sono stati 1.825 i decessi per tumore dell'esofago (1.359 uomini e 906 donne) in Italia (dati ISTAT).
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni è pari al 13%, con livelli leggermente inferiori al Sud (11%) rispetto al Centro-Nord (14%).
Sopravvivenza a 10 anni	La sopravvivenza dopo 10 anni dalla diagnosi risulta leggermente inferiore (11%) rispetto a quella a 5 anni.
Fattori di rischio	Fumo e alcool per la forma squamosa. GERD e sovrappeso seguiti da fumo e alcool per l'adenocarcinoma.
Diagnosi	Leggere il paragrafo sottostante. Per ulteriori approfondimenti consultare Linea Guida AIOM nel sito www.aiom.it
Trattamento	Leggere il paragrafo sottostante. Per ulteriori approfondimenti consultare Linea Guida AIOM 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, adenoido-cistici, carcinosarcomi, sarcomi* (leiomiomasarcomi, fibrosarcomi e GIST), *melanomi, linfomi e NET*. Da oltre un decennio il rapporto fra SCC e ADK ha iniziato a invertirsi con velocità maggiore nel Nord Europa e in Nord America; in Italia si è arrivati ora alla parità tra le due forme.

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

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

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

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

La predisposizione genetica per AD ed esofago di Barrett è supportata da evidenze epidemiologiche, con insorgenza più frequente e più precoce nella popolazione maschile di razza bianca. La presenza di *cluster* familiari di AD esofageo orienta per fattori genetici, oltre che per condivisione di dieta e stili di vita familiari. Una variante del gene della 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 FOXF1.¹¹

Incidenza

I casi di tumore dell'esofago attesi nel 2017 sono circa 2.100: 1.500 tra gli uomini e 600 tra le donne (1% e 0,3% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente).^{Tabella 5}

Il rischio di sviluppare un tumore dell'esofago è pari a 1 caso su 182 negli uomini e 1 su 705 nelle donne: in entrambi i sessi il rischio aumenta all'aumentare dell'età.^{Tabella 4 e 14}

Il trend di incidenza appare in diminuzione, seppur non statisticamente significativa, negli uomini (-1,1% per anno) e stabile nelle donne: negli uomini sono in calo solo le forme squamose (-3,7%), mentre nelle donne diminuiscono, non significativamente, solo le forme di adenocarcinoma (-1,9%).^{Tabella 23, Figure 9 A-B}

L'incidenza del tumore dell'esofago continua a presentare tassi lievemente più alti nelle Regioni del Nord sia negli uomini sia nelle donne (7,5 e 2,0 per 100.000, rispettivamente) rispetto alle Regioni del Centro-Sud.^{Tabella 24-25}

Mortalità

Nel 2014 sono stati 1.825 i decessi per tumore dell'esofago (1.359 uomini e 466 donne) in Italia, pari all'1% dei decessi per tumore.^{Tabella 8}

Il rischio di morire è pari ad 1 caso su 198 negli uomini e 1 su 874 nelle donne.^{Tabella 11}

Il trend di mortalità appare in calo statisticamente significativo negli uomini (-1.9% per anno) e stabile nelle donne.^{Tabella 23, Figure 9A-B} I tassi sono lievemente più alti nelle Regioni del Nord sia negli uomini sia nelle donne rispetto alle Regioni del Centro-Sud.^{Tabella 26-27}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni nei tumori dell'esofago in Italia è pari al 13%.^{Tabella 18-19}

Considerando congiuntamente uomini e donne, la probabilità di sopravvivere altri 5 anni, essendo vissuti il primo anno dopo la diagnosi, è pari al 29%, mentre la probabilità di sopravvivere altri 5 anni, essendo vissuti già 5 anni dopo la diagnosi, è pari al 76%.¹²

Si evidenziano livelli leggermente inferiori al Sud: Centro-Nord Italia (14%), Sud (11%).^{Tabella 28}

La sopravvivenza dopo 10 anni dalla diagnosi risulta leggermente inferiore (11%) rispetto a quella a 5 anni.

Prevalenza

In Italia i pazienti con diagnosi di tumore dell'esofago sono 4.181, per il 73% di sesso maschile. Il tasso di prevalenza per 100.000 abitanti è un po' più alto al Nord rispetto alle Regioni del Centro-Sud.^{Tabella 29} 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 è assimilata al carcinoma iniziale) vi è indicazione alla mucosectomia endoscopica (EMR) che somma all'efficacia terapeutica, quando l'eradicazione è completa, i vantaggi diagnostici nel valutare accuratamente il grado di infiltrazione e i margini. L'ablazione con radiofrequenze (RF) o con crioterapia ha uguale efficacia terapeutica solo quando vi è certezza di interessamento esclusivo della mucosa.¹⁴⁻¹⁶

Trattamento

La diagnosi è istologica su biopsia endoscopica; la citologia non è adeguata. L'esofago può essere anche sede di metastasi di altre neoplasie (polmonari, mammarie, tiroidee, melanomi e linfomi). L'endoscopia deve fornire la distanza dello sfintere esofageo superiore e inferiore dall'arcata dentaria in cm, e la distanza di inizio e termine della neoplasia.¹⁷ L'ecoendoscopia (EUS) è il metodo più sensibile per definire il livello di infiltrazione e la presenza di adenopatie peritumorali, ma è operatore-dipendente;¹⁸ va riservata ai pazienti candidati alla chirurgia o a mucosectomia dopo l'esecuzione della TC. La TC convenzionale,¹⁹ torace e addome, è adeguata per rilevare le metastasi a distanza. L'endoscopia in presenza di lesioni sovracarenali deve comprendere la panendoscopia delle vie aree superiori, la valutazione della motilità delle corde vocali e della situazione broncopolmonare, influenti sulla indicazione e sui rischi chirurgici.^{20,21} L'ecografia è l'esame più sensibile per la valutazione delle stazioni linfonodali laterocervicali sopraclavari ed 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 formulazione del programma terapeutico.^{22,23}

Il piano di trattamento deve considerare comorbidità (scala di Charlson), sede, istotipo, risposta e tossicità attesa, preferenze del paziente e deve risultare da una valutazione multidisciplinare. In presenza di *early cancer* >3 cm e/o con infiltrazione sottomucosa i trattamenti endoscopici (EMR, RF, terapia fotodinamica) sono inadeguati ed è indicata la chirurgia. L'esofagectomia radicale per via laparo- e toracotomica destra (Ivor Lewis) con linfoadenectomia 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 reseccabile non metastatica, in condizioni cliniche adeguate (fit) (cT1-2N0M0).²⁴ La linfoadenectomia 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 riduce sensibilmente le complicanze respiratorie e il leakage anastomotico, riducendo la mortalità perioperatoria.²⁸ L'esofagectomia palliativa è un'opzione rara da considerare solo in caso di sanguinamento e/o perforazione con impossibilità a trattamento chemioradioterapico (CRT). Nei pazienti con neoplasia localmente avanzata, ma reseccabile e non metastatica (>cT2 e/o N positivo, comprese le metastasi linfonodali al tripode celiaco), la CRT preoperatoria e, per l'AD, anche la CT perioperatoria, aumentano la percentuale di resezioni radicali e la sopravvivenza globale rispetto alla sola chirurgia.^{29,30} Il vantaggio della CRT nell'AD va bilanciato con l'aumento della morbilità rispetto alla sola CT. Nessuna metodologia di ristadiazione 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%).³³

Negli AD con metastasi linfonodali un incremento della sopravvivenza rispetto alla chirurgia è ottenibile anche con CRT adiuvante con 4 cicli di fluoro-folati: la tolleranza

è significativamente peggiore rispetto alla preoperatoria e solo il 60% dei pazienti è in grado di completare il trattamento senza modifiche.³⁴

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

Nei pazienti non operabili o non resecabili l'obiettivo del trattamento è eliminare la disfagia e i sintomi correlati alla neoplasia il più a lungo possibile. La CRT anche in questi pazienti offre una palliazione migliore con un raddoppio della mediana di sopravvivenza (MS 13 mesi) rispetto alla sola CT (8 mesi) o RT (7 mesi) o agli stent esofagei (7 mesi).³⁵

La chemioterapia standard consiste in cisplatino e fluorouracile per 4 cicli sia per l'SCC sia per l'AD;²⁸ l'associazione di carboplatino paclitaxel settimanale e radioterapia preoperatoria è meglio tollerata,³⁶ e aumenta la sopravvivenza riducendo sia le recidive locali sia a distanza rispetto alla sola chirurgia.

Nell'adenocarcinoma, se si sceglie la CT perioperatoria, sono preferibili le combinazioni di platino e fluoropirimidine con 3 cicli prima dell'intervento e 3 dopo.³⁷ La CRT preoperatoria pur più tossica della sola CT preoperatoria^{38,39} nell'insieme non è più tossica dell'intera CT perioperatoria.

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

Nella malattia metastatica rimangono efficaci le combinazioni con derivati del platino associati a fluorouracile o a taxani.

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.^{41,42} Anche per le neoplasie sia squamose sia adenocarcinomatose dell'esofago e della EGJ sono in corso protocolli di studio controllati sia in prima linea sia in linee successive con anti-PD-1 (nivolumab o pembrolizumab) sia in monoterapia sia in associazione a chemioterapia sulla base di dati preliminari di studi di fase I-II che documentano un tasso di risposta di circa il 20-30% in pazienti pretrattati.⁴³ I dati più consistenti anche in fase III in terza linea metastatica (OS a 12 mesi 26,6% vs 10,9% del placebo)⁴⁴ derivano comunque da popolazioni asiatiche con preponderanza di forme gastriche. Studi di fase III nelle forme squamose in pazienti caucasici sono in corso.

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 utilizzando la stessa chemioterapia utilizzata in preoperatoria nel caso si fosse registrata una 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. Kruijpers EJ. Barrett Esophagus and life expectancy: implications for screening? *Gastroenterol* 2011; 7:689-91.
9. Corley DA, Kubo A, Zhao W. Abdominal obesity and the risk of esophageal and gastric cardia carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17:352-8.
10. Graham DY. The changing epidemiology of GERD: geography and helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1462-70.
11. The esophageal adenocarcinoma Genetics Consortium & The Wellcome Trust Case control Consortium: Common variant at the MHC locus and chromosome 16q24.1 predispose to Barrett's esophagus. *Nature Genetics* 2012; 44:1131-8.
12. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia, rapporto 2016: Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2017; 41 (2): Suppl. 1.
13. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. Italian cancer figures, report 2014: Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6 Suppl. 1):1-144.
14. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 2009; 360 (22):2277-88.
15. Shaheen NJ, Peery AF, Overholt BF, et al. Biopsy depth after radiofrequency ablation of dysplastic Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2010; 72 (3):490-6.
16. Chennat J, Konda VJ, Ross AS, et al. Complete Barrett's eradication endoscopic mucosal resection: an effective treatment modality for high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma-an American single-center experience. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (11):2684-92.
17. Palmes D, Bruwer M, Bader FG, et al. Diagnostic evaluation, surgical technique, and perioperative management after esophagectomy: consensus statement of the German Advanced Surgical Treatment Study Group. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396 (6):857-66.
18. Choi J, Kim SG, Kim JS, et al. Comparison of endoscopic ultrasonography (EUS), positron emission tomography (PET), and computed tomography (CT) in the preoperative locoregional staging of resectable esophageal cancer. *Surg Endosc* 2010; 24 (6):1380-6.
19. Thurau K, Palmes D, Franzius C, et al. Impact of PET-CT on primary staging and response control on multimodal treatment of esophageal cancer. *World J Surg* 2011; 35 (3):608-16.
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, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; 27 (6):851-6.
31. Schneider PM, Metzger R, Schaefer H, et al. Response evaluation by endoscopy, rebiopsy, and endoscopic ultrasound does not accurately predict histopathologic regression after neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer. *Ann Surg* 2008; 248 (6):902-8.
32. Urschel JD, Vasan H, Blewett CJ. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemotherapy and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2002; 183 (3):274-9.
33. Ott K, Lordick F, Molls M, et al. Limited resection and free jejunal graft interposition for squamous cell carcinoma of the cervical 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. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366 (22):2074-84.
37. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355 (1):11-20.
38. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophago-gastric 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. 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.
42. 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.
43. Lote H, Cafferkey C, Chau I. PD-1 and PD-L1 blockade in gastrointestinal malignancies. *Cancer Treat Rev* 2015; 41(10):893-903. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.09.004
44. Kang YK, Satoh T, Ryu MH, et al. Nivolumab as salvage treatment after second or later line chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (AGC): a double blinded, randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2017; 35 Abstr 2.

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 quasi 13.000 i nuovi casi attesi nel 2017, il 3% di tutti i nuovi casi di tumore con un rapporto di circa 2:1 tra maschi e femmine.
Mortalità	Nel 2014 in Italia si sono verificati 9.915 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.
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 sono peraltro attribuibili all'abuso di bevande alcoliche. Ulteriori fattori di rischio sono rappresentati da: aflatossine (in particolare Asia orientale e Africa sub-sahariana) assunte con l'alimentazione, emocromatosi, deficit di α -1-antitripsina, obesità (specie se complicata da presenza di diabete) e steato-epatite non alcolica. Anche il fumo di tabacco è stato riconosciuto tra i fattori di rischio.
Diagnosi	Leggere il paragrafo sottostante. Per ulteriori approfondimenti consultare Linea Guida AIOM nel sito www.aiom.it
Trattamento	Leggere il paragrafo sottostante. Per ulteriori approfondimenti consultare Linea Guida AIOM nel sito www.aiom.it

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 quasi 13.000 i nuovi casi attesi nel 2017, il 3% di tutti i nuovi casi di tumore, con un rapporto di circa 2:1 tra maschi e femmine. L'andamento nel tempo dell'incidenza del carcinoma epatocellulare appare in riduzione significativa sia tra gli uomini (-1,7%/anno), sia tra le donne (-2,0%/anno), al netto dell'effetto causato dall'invecchiamento progressivo della popolazione.^{Tabella 23, Figure 12A-B} Come premesso e contrariamente alla maggior parte delle neoplasie, questo tumore presenta un'insorgenza leggermente superiore al Sud, che, rispetto al Nord, ha valori superiori del 17% tra le femmine. Il Centro si caratterizza per un'incidenza più bassa rispetto al Nord (-34% negli uomini e -28% tra le donne).^{Tabella 24-25}

Mortalità

Nel 2014 in Italia si sono verificati 9.915 decessi per tumore del fegato (ISTAT).^{Tabella 8} Rientra tra le prime 5 cause di morte per tumore solo nei maschi (7%),^{Tabella 9} tra i quali risulta al terzo posto (8%) nella fascia di età 50-69 anni.^{Tabella 10} La mortalità è in calo (-1,2% nei maschi e -2,1% nelle femmine).^{Tabella 23, Figure 12A-B} In controtendenza rispetto al gradiente Nord-Sud di molte neoplasie, e analogamente all'incidenza, anche la mortalità per epatocarcinoma risulta più elevata al Sud (+27% nel Sud rispetto al Nord tra le donne).^{Tabella 26-27}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumore del fegato in Italia è pari al 20%, omogenea tra uomini e donne.^{Tabella 18-19} Come in altre neoplasie a prognosi severa, non si osservano significative differenze in ambito nazionale.^{Tabella 28} La sopravvivenza dopo 10 anni dalla diagnosi è pari al 10%.

Prevalenza

In Italia risiedono 27.745 persone con pregressa diagnosi di carcinoma epatico, l'1% di tutti i pazienti con tumore, con un rapporto tra maschi e femmine di 2,2:1. Anche per questi tumori, caratterizzati da una prognosi generalmente sfavorevole, la maggior parte delle persone si trova temporalmente in prossimità della diagnosi (il 45% entro i 2 anni, il 76% entro i 5 anni). Tra gli ultrasettantacinquenni 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 NO e nel NE, 29 al Centro e 37 al Sud.^{Tabella 29}

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.⁶ La Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Classification ha correlato gli stadi di malattia con la modalità di trattamento.⁷ Nello stadio iniziale i pazienti con sufficiente parenchima epatico funzionante possono essere sottoposti a resezione chirurgica e meno spesso a trapianto di fegato. Negli stadi intermedi sono indicati trattamenti ablativi locali con radiofrequenza e di chemioembolizzazione attraverso catetere arterioso (TACE). Negli stadi avanzati di malattia i pazienti con buona funzionalità epatica (Child A) possono essere sottoposti a terapia con sorafenib, un inibitore multichinasi, che nello studio di fase III SHARP confrontato con placebo ha determinato un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza globale.⁸ I risultati favorevoli dello Studio SHARP sono stati confermati in uno studio anche su popolazione asiatica (ASIA-PACIFIC Trial). Di recente il tivantinib, un selettivo inibitore di c-Met, confrontato con placebo in uno studio di fase II randomizzato in pazienti già sottoposti ad una precedente terapia sistemica, ha mostrato un miglioramento della sopravvivenza libera da malattia nei pazienti con tumore c-Met+.⁹ 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.¹⁰ Nessun vantaggio in sopravvivenza è stato riscontrato anche nel confronto del brivanib verso placebo in pazienti pretrattati o con scarsa tolleranza al sorafenib.¹¹ La chemioterapia sistemica nell'epatocarcinoma presenta scarsa efficacia. La combinazione di sorafenib con la doxorubicina non ha dimostrato vantaggio in sopravvivenza rispetto al solo sorafenib con incremento della tossicità.¹² Nei pazienti in progressione dopo sorafenib nessun vantaggio è stato evidenziato negli studi clinici che hanno valutato axitinib e ramucirumab. Di recente nello studio di fase III RESORCE, in pazienti pretrattati con sorafenib, il regorafenib confrontato con placebo ha mostrato un vantaggio significativo in sopravvivenza.¹³ Promettenti risultati dell'immunoterapia sono stati osservati con anticorpi monoclonali anti-PD-1, quali il nivolumab ed il pembrolizumab, nella malattia avanzata in pazienti che non tolleravano o in progressione dopo sorafenib.¹⁴ Tra gli antitumorali la doxorubicina rappresenta il farmaco maggiormente attivo. Un recente studio di fase III in popolazione asiatica ha dimostrato un vantaggio in risposte obiettive e tempo alla progressione con la combinazione 5-fluorouracile/acido folinico e oxaliplatino (FOLFOX) nei confronti della doxorubicina.¹⁵

Bibliografia

1. Fusco M, Girardi E, Piselli P, et al. Epidemiology of viral hepatitis infections in a area of southern Italy with higher incidence rates of liver cancer. *Eur J Cancer* 2008; 44:847-53.
2. Dal Maso L, Lise M, Zambon P, et al. Incidence of primary liver cancer in Italy between 1988 and 2002: an age-period-cohort analysis. *Eur J Cancer* 2008; 44:285-92.
3. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vol. 82. Some traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalene and styrene. IARC, Lyon France, 2002.
4. Polesel J, Zucchetto A, Montella M, et al. The impact of obesity and diabetes mellitus on the risk of hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2009; 20:353-7.
5. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vol. 83. Tobacco, smoke and involuntary smoking. IARC, Lyon France, 2004.
6. Huitzil-Melendez FD, Capanu M, O'Reilly EM, et al. Advanced hepatocellular carcinoma: which staging systems best predict prognosis? *J Clin Oncol* 2010; 28:2889-95.
7. Llovet JM, Brù C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification. *Sem Liv Dis* 1999; 19:329-38.
8. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359:378-90.
9. Santoro A, Rimassa L, Borbath I, et al. Tivantinib for second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14:55-63.
10. Johnson PJ, Qin S, Park JW, et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase II BRISK-FL study. *J Clin Oncol* 2013; 31:3517-24.
11. Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, et al. Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: results from the randomized phase III BRISK-PS study. *J Clin Oncol* 2013; 31:3509-16.
12. 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.
13. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. 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. 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.
15. Qin S, Bai Y, Ye S, et al. Phase III study of oxaliplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOX4) versus doxorubicin as palliative systemic chemotherapy in advanced HCC in Asian patients. *J Clin Oncol* 2010; 28 (15 Suppl.), Abstr 4008.

Tumori HPV-correlati

EMANUELE CROCETTI E AIRTUM WORKING GROUP
 Registro Tumori della Romagna
emanuelecrocetti@yahoo.com

Una proporzione rilevante di tumori riconosce un'etiologia infettiva. Nel mondo il ruolo delle infezioni croniche e delle infestazioni è stato stimato, per il 2008, come responsabile del 16% di tutte le neoplasie.¹ Per l'Europa questa stima è pari al 7%,² simile a quanto calcolato per l'Italia (8,5%).³ Il tipo e il peso relativo di ciascun agente infettivo possono variare da Paese a Paese; in Italia è stato stimato che tra i tumori causati da una serie di agenti infettivi, l'*Helicobacter pylori* sia causa del 42%, il virus dell'epatite B e C del 35%, il *Papilloma virus* umano (HPV) del 20%, l'*Herpes virus* (associato al sarcoma di Kaposi) del 3% e il virus di Epstein-Barr (responsabile del linfoma di Burkitt) dello 0,2%.³

Le infezioni persistenti da HPV sono state riconosciute dall'IARC come responsabili di tutti i casi di tumore cervicale e con un ruolo causale per i tumori di vulva, vagina, pene, ano, cavità orale e orofaringe. Inoltre l'HPV è stato associato ai tumori della laringe e a tumori rari (tumori cutanei periungueali) e anche frequenti (tumori cutanei squamo-

Sede tumorale	Frazione di popolazione attribuibile all'HPV (%)	Sesso	Casi totali stimati in Italia nel 2017	Casi attribuibili all'HPV	Sopravvivenza a 5 anni
Cavità orale	<10	Maschi	3.000	270	57%
		Femmine	1.600	144	61%
		Totale	4.600	414	59%
Orofaringe	31	Maschi	1.500	465	37%
		Femmine	400	124	47%
		Totale	1.900	589	39%
Laringe	2,4	Maschi	4.000	96	69%
		Femmine	500	12	70%
		Totale	4.500	108	69%
Ano	88	Maschi	100	88	53%
		Femmine	200	176	57%
		Totale	300	264	56%
Pene	50	Maschi	500	250	74%
Cervice uterina	100	Femmine	2.300	2.300	68%
Vulva	25	Femmine	1.200	300	59%
Vagina	78	Femmine	200	156	39%
Tutti		Maschi	9.100	1.169	
		Femmine	6.400	3.212	
		Totale	15.500	4.381	

TABELLA 30. Stima del numero di casi incidenti in Italia nel 2017 per i quali è documentato un ruolo eziologico delle infezioni persistenti da *Papilloma virus* umano (HPV), sulla base della frazione di popolazione attribuibile all'HPV (PAF). Per le sedi tumorali è presentata anche la sopravvivenza relativa a 5 anni.

si) ma questi ultimi soprattutto in sottogruppi di popolazione.⁴ La percentuale di tumori correlati all'HPV per le diverse sedi tumorali (frazione attribuibile di popolazione, PAF) è riportata nella Tabella 30.

Le infezioni da HPV si trasmettono per via sessuale e sono estremamente frequenti, soprattutto all'inizio dell'attività sessuale e nell'adolescenza. La gran parte delle infezioni regredisce spontaneamente senza causare effetti dannosi. Esistono moltissimi tipi di HPV differenziati in base al loro genoma; solo alcuni di questi sono responsabili, nel caso di infezioni croniche, dello sviluppo di lesioni preinvasive e invasive. In particolare, i tipi virali 16 e 18 sono responsabili, a livello mondiale, di circa il 70% dei tumori della cervice uterina.⁵ Va tuttavia sottolineato che la frazione attribuibile ai diversi tipi virali varia da Paese a Paese.

Incidenza

Nella Tabella 30 sono presentati, per sede tumorale e per sesso, il numero complessivo di nuovi casi stimati in Italia nel 2017 e il numero di casi attribuibili a infezioni

persistenti da tipi oncogeni di HPV. Nel complesso quasi 4.400 casi riconoscono questa eziologia, pari all'1% del totale dei nuovi casi stimati (0,6% uomini e 1,8% donne). Queste stime devono essere considerate, come già discusso altrove, puramente indicative dell'ordine di grandezza dei singoli fenomeni. Questo è ancora più vero in questo caso, dove, oltre a considerare sedi topografiche con frequenze relativamente piccole e quindi più esposte a fluttuazioni statistiche, si considera anche la stima della frazione attribuibile su base di popolazione (PAF) ovvero la quota attribuibile direttamente all'HPV.^{3,6,7} Fra gli uomini la sede che genera il maggior numero di casi attribuibili all'HPV è l'orofaringe (circa 500 casi), seguita da cavità orale (270 casi) e pene (250 casi); tra le donne la cervice uterina rappresenta il 70% dei casi HPV-correlati (2.300 casi), seguita da vulva (300 casi) e ano (circa 180 casi).

Mortalità

Stimare la mortalità dovuta a tumori HPV-correlati è particolarmente difficile perché, oltre a considerare l'effetto del virus sull'incidenza, ciò implica anche attribuire un valore prognostico che può essere differenziale rispetto alle forme che riconoscono un'eziologia diversa. Ad esempio, diversi studi hanno riportato una prognosi migliore per i tumori squamosi del testa-collo se correlati ad HPV.⁸

Non risentono di questo limite i tumori della cervice uterina, essendo la frazione di popolazione attribuibile all'HPV pari al 100%: tutti i 459 decessi occorsi in Italia nel 2014 sono correlabili all'infezione. Non è invece possibile definire con ragionevole certezza la quota dei decessi attribuibili all'HPV per quanto riguarda il tumore della laringe (1.500 in totale fra uomini e donne) o i tumori maligni di labbra, cavità orale e faringe (2.917 nei due sessi). Inoltre, i dati di mortalità forniti dall'ISTAT riguardano le sedi tumorali principali e non sono forniti per alcune aggregazioni considerate (orofaringe e cavità orale) o per sedi quantitativamente meno rilevanti come vagina, vulva, pene e ano.

Sopravvivenza

Quanto affermato per la mortalità vale anche per la sopravvivenza. Nella Tabella 30 è presentata la sopravvivenza relativa (che tiene conto della mortalità per altre cause) a 5 anni dalla diagnosi per le sedi per le quali c'è un'associazione completa o parziale con le infezioni croniche da HPV. La sopravvivenza riportata è relativa a tutti i casi di ciascuna sede e non ai soli casi dovuti all'HPV.

Interventi di sanità pubblica

La conoscenza della relazione causale fra infezione da HPV e cancro, assieme alla disponibilità di metodiche di diagnosi precoce e di specifici vaccini (in continua evoluzione), ha permesso di attuare strategie di prevenzione oncologica sia primaria sia secondaria.

In Italia la vaccinazione per l'HPV è offerta gratuitamente e attivamente alle bambine in ogni Regione dal 2007-2008. Alcune Regioni hanno esteso gradualmente la vaccinazione anche ai bambini e altre a sottogruppi a rischio (HIV positivi).

Questa posizione è sostenuta anche nel Codice europeo contro il cancro.²

La vaccinazione contro l'HPV è stata introdotta in Italia tra il 2007 e il 2008 e proposta attivamente e gratuitamente alle ragazze al 12° anno di vita; dal 2014 l'offerta della vaccinazione è stata estesa anche ai pari età maschi. Nel Piano Nazionale Vaccini 2017-

2019, il Ministero della Salute ha fissato gli obiettivi di copertura vaccinale, e per quanto riguarda la vaccinazione anti-HPV l'obiettivo è di arrivare entro il 2019 ad una copertura $\geq 95\%$ sia nei maschi sia nelle femmine.

I dati disponibili sulla copertura vaccinale per il vaccino anti-HPV sono aggiornati al 31/12/2015, e si riferiscono alle coorti di femmine dal 1997 al 2003. I tassi di copertura variano, a seconda della coorte di nascita, dal 73,9% al 76,2% per la prima dose di vaccino e dal 64,6% al 72,1% per il ciclo vaccinale completo.

Per quanto riguarda la prevenzione secondaria, in base allo sviluppo delle conoscenze eziopatogenetiche e quindi al riconoscimento del ruolo causale dell'HPV, sulla scorta dei risultati di diversi trial randomizzati controllati, il Ministero della Salute ha incluso tra gli obiettivi centrali del Piano Nazionale Prevenzione 2014-2018 l'avvio, entro il 2018, di programmi di screening cervicali basati sul test per la ricerca di tipi ad alto rischio di HPV in tutte le Regioni. Il nuovo protocollo di screening, che è rivolto alle donne di età non inferiore ai 30/35 anni, prevede in caso di test HPV negativo la chiamata per un nuovo test HPV dopo non meno di cinque anni. Nel caso il test HPV risulti positivo, la donna sarà invece sottoposta al Pap-test: se anch'esso risulterà positivo, la donna verrà indirizzata alla colposcopia, se negativo verrà invece richiamata per ripetere il test HPV dopo un anno. Il

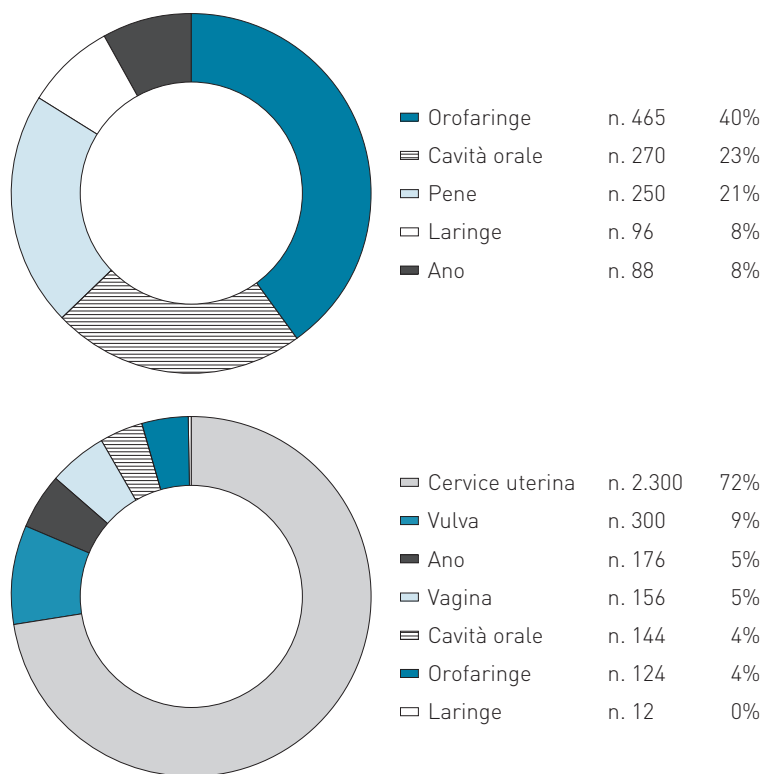


FIGURA 34. Incidenza proporzionale per sede tumorale dei tumori associati all'HPV, per sesso. AIRTUM stime 2017.

Pap-test conserva la sua importanza nelle donne di età compresa tra 25 e 30-35 anni, per le quali l'elevata prevalenza di infezioni da HPV e di lesioni reattive altamente regressive e di minimo significato clinico controindica l'applicazione del test virale.

Le strategie di prevenzione primaria e secondaria costituiscono uno sforzo organizzativo notevole per il sistema sanitario, ed è fondamentale che esse siano fortemente integrate per ottimizzarne l'efficacia e l'efficienza. L'Osservatorio nazionale screening e il GISCI (Gruppo italiano screening cervicale) attraverso una consensus conference hanno prodotto una serie di raccomandazioni sulla proposta di screening da prevedere per le donne vaccinate. Gli aspetti principali sono i seguenti: utilizzo del test HPV, innalzamento dell'età di inizio screening a 30 anni, allungamento dell'intervallo di screening in caso di test HPV negativo. Il documento completo è consultabile al link:

http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/consensus-conference.pdf

Bibliografia

1. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13(6):607-15. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70137-7. Epub 2012 May 9.
2. Villain P, Gonzalez P, Almonte M, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Infections and Cancer. *Cancer Epidemiol* 2015; 39 Suppl. 1:S120-38.
3. De Flora S, Crocetti E, Bonanni P, et al. Vaccines and Cancer Prevention/Screening Working Groups of the Italian Society of Hygiene, Preventive Medicine and Public Health (SItI). Incidence of infection-associated cancers in Italy and prevention strategies. *Epidemiol Prev* 2015; 39 (4 Suppl. 1):14-20.
4. Coglianò V, Baan R, Straif K, et al. WHO International Agency for Research on Cancer. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol* 2005; 6 (4):204.
5. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11 (11):1048-56.
6. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer* 2017; 141 (4):664-70. doi: 10.1002/ijc.30716. Epub 2017 Jun 8.
7. Mirghani H, Amen F, Moreau F, Lacau St Guily J. Do high-risk human papillomaviruses cause oral cavity squamous cell carcinoma? *Oral Oncol* 2015; 51 (3):229-36.
8. Fakhry C, Westra WH, Li S, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *JNCI* 2008; 100 (4):261-9.

Ano - Tumori HPV-correlati

CARLO ASCHELE¹, ANTONIO GALVANO², ALESSANDRO PASTORINO³, ANTONIO RUSSO⁴

E AIRTUM WORKING GROUP

¹SC Oncologia - Ospedale Sant'Andrea - La Spezia

carlo.aschele@asl5.liguria.it

²Dipartimento di Oncologia, UOC Oncologia Medica, AOU "Paolo Giaccone" di Palermo

antoniogalvano@hotmail.it

³SC Oncologia - Ospedale Sant'Andrea - La Spezia

alessandro.pastorino@asl5.liguria.it

⁴Dipartimento di Oncologia, UOC Oncologia Medica, AOU "Paolo Giaccone" di Palermo

antonio.russo@unipa.it

ANO - TUMORI HPV-CORRELATI

Incidenza	In Italia sono attesi nel 2017 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	<ul style="list-style-type: none"> • HPV (soprattutto varianti 16 e 18) • HIV • Terapie immunosoppressive • Scadenti condizioni socio-economiche • Storia di altre neoplasie HPV-correlate • Fumo di sigaretta
Diagnosi	<p>Leggere il paragrafo sottostante.</p> <p>Per ulteriori approfondimenti consultare Linea Guida AIOM nel sito www.aiom.it</p>
Trattamento	<p>Leggere il paragrafo sottostante.</p> <p>Per ulteriori approfondimenti consultare Linea Guida AIOM nel sito www.aiom.it</p>

Fattori di rischio

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. Un'altra variante clinicamente importante è l'HPV-18, che però costituisce circa il 5% del campione. Questi due ceppi virali sono i maggiormente prevalenti in Europa mentre in altre aree come il Sud America altri sottotipi sono comunemente riscontrati. 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 osservative abbiano dimostrato il potenziale neoplastico del HGAIN. Questa lacuna rappresenta un importante limite per l'organizzazione di campagne di screening citologico anale efficaci, sebbene alcuni Centri lo prevedano per gli MSM (men who have sex with men). È raccomandabile l'utilizzo dell'anoscopia ad alta risoluzione per approfondire le indagini citologiche risultate a rischio dopo citologia, sebbene non esistano linee guida in merito e quindi sia auspicabile l'arruolamento in trial clinici disegnati per rispondere a questo quesito.⁵ Altri importanti fattori di rischio includono l'infezione da HIV, la terapia immunosoppressiva nei pazienti trapiantati, l'impiego di immunosoppressori come la terapia steroidea ad alte dosi, una storia di altre neoplasie HPV-correlate, condizioni socio-economiche disagiate e il fumo di sigaretta. Il fumo può anche essere importante nella modulazione della persistenza dell'infezione da HPV con un possibile impatto sui risultati

del trattamento. Da considerare anche il numero di partner sessuali, una storia di verruche anali, precedenti displasie o carcinomi del tratto genitale e da fumo.⁶

Incidenza

Si stimano circa 300 nuovi casi di carcinoma dell'ano nel 2017. Secondo i dati AIR-TUM, il carcinoma dell'ano può essere considerato una neoplasia rara, dal momento che la sua incidenza risulta di circa 1/100.000 abitanti per entrambi i sessi. Tale incidenza risulta globalmente in costante aumento nelle Regioni in via di sviluppo, corrispondente a circa 27.000 nuovi casi per anno.^{1,2} Di questi, circa 4.500 casi/anno vengono registrati in Europa. L'incidenza è maggiore nel sesso femminile (3-6 volte), ma gli uomini HIV positivi MSM rappresentano ad oggi la categoria maggiormente a rischio sia di contagio con HPV (90%) sia di neoplasia anale (incidenza 75-135 per 100.000). L'incidenza è comunque alta anche nei MSM HIV negativi (circa 35/100.000).⁷⁻⁹

Mortalità

Non sono disponibili dati di mortalità per carcinoma anale.

Sopravvivenza

La prognosi del carcinoma dell'ano è da considerarsi sostanzialmente favorevole. La sopravvivenza media a 5 anni si attesta infatti intorno al 56%.

Prevalenza

Non sono disponibili dati di prevalenza per carcinoma anale.

Recenti studi hanno inoltre dimostrato che l'infezione da HPV si sta sempre più diffondendo anche negli uomini eterosessuali e nei non infetti da HIV. Tra gli eterosessuali, l'infezione è presente in circa il 15-20% dei casi e di questi circa 1/3 possiede una variante HPV di tipo oncogenico.¹⁰⁻¹³ Per quanto riguarda soggetti HIV negativi, la prevalenza dell'infezione tra eterosessuali e omosessuali è del 12,2% e del 47,2% circa e coinvolge maggiormente le giovani donne o gli uomini adulti.¹⁴⁻¹⁷ La maggiore presenza del virus nei maschi di età avanzata sarebbe frutto della minore capacità dell'uomo rispetto alla donna di mantenere una buona copertura immunitaria e/o del numero maggiore di partner occasionali.¹⁸

Diagnosi precoce

L'esistenza di un agente etiologico virale identificato e la possibilità di individuare lesioni preneoplastiche possono consentire lo sviluppo di programmi di screening e prevenzione.

Non esistono tuttavia al momento linee guida definite per lo screening del tumore dell'ano. Una strategia efficace potrebbe essere di eseguire esami citologico su tampone anale e anosopia ad alta risoluzione nei pazienti ad alto rischio, anche se sarebbe raccomandato, in mancanza di dati provenienti da studi clinici, l'arruolamento dei pazienti ad alto rischio in studi specifici.¹⁹ La stratificazione del rischio delle lesioni anali viene eseguita mediante la classificazione di Bethesda del 2001 che classifica la citologia in:

- a. negativa
- b. AIN: neoplasia intraepiteliale anale
- c. ASCUS: cellule squamose atipiche di incerto significato

- d. ASC-H: cellule squamose atipiche sospette per HSIL
- e. LSIL: lesione intraepiteliale squamosa di basso grado
- f. HSIL: lesione intraepiteliale squamosa di alto grado
- g. 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 può essere molto utile per ridurre la trasmissione dell'HPV. Anche la circoncisione maschile può essere una valida metodica per ridurre la trasmissione del virus.²¹⁻²³ La vaccinazione è stata studiata in alcune esperienze di fase II/III, dimostrando che la vaccinazione con il vaccino quadrivalente (tipi 6, 11, 16 e 18) è efficace nel prevenire AIN negli uomini²⁴ evitando potenzialmente fino all'80% di tumori.²³

Terapia

Il trattamento della malattia localizzata. Il trattamento del carcinoma squamoso dell'ano richiede un approccio multidisciplinare con valutazione collegiale oncologica, radioterapica e chirurgica.

L'impiego della chirurgia come trattamento iniziale è stato progressivamente abbandonato a partire dagli anni '80 quando è stato dimostrato che un trattamento chemioradioterapico conduce a una regressione completa del tumore nell'80-90% dei pazienti con tassi di recidive locali del 15% circa.

Attualmente la chemioradioterapia costituisce il trattamento standard per tutti i tumori in stadio II o più alto, 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 e ben differenziati) e trattamenti chemioradioterapici a ridotta intensità possono essere utilizzati nei tumori del canale.

- a. *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 con almeno 50,4 Gy in 28 frazioni associato a fluorouracile infusione e 1-2 dosi di mitomicina durante la prima e l'ultima settimana di trattamento che costituisce quindi lo standard. 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

b. *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 chemioradioterapia;
- 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.

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 linfovascolare).^{19,27,29}

Il trattamento locale di lesioni premaligne come per esempio la malattia di Bowen e le AIN può giovare di opzioni come imiquimod 5% crema, utilizzato anche per le piccole lesioni maligne anali (DT max <1 cm), soprattutto nei pazienti HIV positivi. Un'altra opzione è rappresentata dalle applicazioni locali di acido bi-tricloroacetico, con risposte positive in più del 70% dei casi, o del 5-FU topico, dalla terapia fotodinamica e dalla CO₂ laserterapia, sebbene queste ultime alternative debbano essere validate su casistiche più consistenti. Per le lesioni più grandi è possibile utilizzare l'anoscopia ad alta risoluzione per valutare bene l'area da sottoporre eventualmente ad elettro-ablazione. Una sola esperienza ha valutato l'efficacia di imiquimod, 5-FU topico ed elettroterapia con delle risposte pari al 24%, 17% e 39% rispettivamente in pazienti affetti da lesioni AIN.³⁰⁻³⁴

Nonostante gli studi randomizzati condotti negli ultimi 20-30 anni il regime di trattamento standard per il carcinoma dell'ano rimane quello stabilito da Norman Nigro a metà degli anni '70.

Il trattamento della malattia metastatica e prospettive future. La principale sfida per il futuro è riuscire a individualizzare il trattamento sulla base del livello di rischio. Il trattamento attuale è infatti inadeguato per una parte dei malati con tumori in stadio più avanzato, mentre espone probabilmente ad effetti collaterali non necessari una parte dei malati con tumori a basso rischio. L'inserimento di farmaci biologici negli schemi di trattamento chemioradioterapico rappresenta un'altra area di ricerca attiva anche se i risultati iniziali ottenuti con anti-EGFR sembrano indicare profili di tossicità sfavorevoli e scarsa efficacia.³⁵⁻³⁷ La terza sfida infine è rappresentata dal trattamento della malattia metastatica, condizione per fortuna estremamente rara vista la scarsa tendenza a metastatizzare di questa neoplasia, ma caratterizzata dalla scarsità di opzioni terapeutiche (FU/CDDP unico regime standard).³⁸ Particolarmente incoraggianti in questo senso sono i risultati ottenuti con terapia anti-PD-1 presentati all'ultimo

ASCO.^{31,39-42} Le alterazioni del sistema immunitario costituiscono un importante fattore di rischio per la patogenesi del carcinoma dell'ano, come già riportato per quanto riguarda l'HIV.^{43,44} Tali condizioni infatti sembrerebbero predisporre non soltanto a un'infezione ma anche a una ridotta clearance dell'HPV, favorendone la capacità di trasformazione neoplastica.⁴⁵ In particolare, un'elevata espressione del ligando PD-L1 sarebbe stata riscontrata sulla superficie di cellule di carcinoma anale recidivato dopo trattamento chemioradioterapico standard. Dall'interazione tra questo ligando e il recettore (PD-1) espresso sulla superficie dei linfociti T effettori scaturirebbe l'arresto della risposta immune linfocito-mediata.⁴⁶ In una coorte di pazienti affetti da carcinoma anale (tutti gli stadi) è stata individuata una espressione di PD-1 positiva in più del 50% dei casi.⁴⁷ Queste scoperte hanno fornito lo spunto iniziale perché l'impiego degli inibitori di check-point immunologici anti-PD-1 (come nivolumab o pembrolizumab) venisse testato in questo tipo di neoplasie in fase avanzata. Un recente studio di fase II ha valutato l'efficacia di nivolumab in una singola coorte di pazienti già precedentemente trattati con mediamente 2 linee di terapia, dimostrando un interessante tasso di risposta del 24% e un buon profilo di tollerabilità. Inoltre, la mediana di sopravvivenza di circa 11 mesi fa supporre che l'immunoterapia possa prolungare anche la sopravvivenza globale (stimata in alcune serie in circa 17 mesi). Pertanto, questi dati necessitano di essere confermati in studi clinici randomizzati, ancora meglio se con l'utilizzo di un marcatore predittivo di efficacia.⁴⁸ A tal proposito un grande aiuto potrebbe provenire dalle biopsie liquide, dal momento che alcuni recentissimi dati di Cabel et al. (in corso di pubblicazione) sembrerebbero per la prima volta proporre il ruolo dei livelli di HPV ctDNA nel monitoraggio della risposta antitumorale da anti-PD-1 nel carcinoma squamoso dell'ano avanzato.

Le neoplasie anali rappresentano un gruppo di patologie rare ma con incidenza in aumento, il cui management rappresenta una sfida quotidiana per l'oncologo medico e richiede un approccio integrato, coinvolgendo chirurgo, radioterapista e possibilmente uno specialista di imaging in fase sia diagnostica sia terapeutica. Inoltre, i pazienti difficilmente si recano dal medico per problemi legati a disfunzioni anorettali, portando molto spesso a un ritardo diagnostico. Per ottenere migliori risultati, è necessario valutare con metodiche di screening tutte le lesioni anorettali al fine di intercettare precocemente quelle ad alto rischio da trattare, auspicando per il futuro adeguate campagne di vaccinazione soprattutto nelle aree ad alta incidenza di AIN.

Bibliografia

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(1): 7-30.
2. Plummer M, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health* 2016; 4 (9):609-16.
3. De Vuyst H, et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124 (7):1626-36.
4. Bosch FX, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*, 2013. 31 Suppl. 7:1-31.
5. Watson AJ, et al. Malignant progression of anal intra-epithelial neoplasia. *ANZ J Surg* 2006; 76 (8):715-7.
6. Franceschi S, De Vuyst H. Human papillomavirus vaccines and anal carcinoma. *Curr Opin HIV AIDS* 2009; 4 (1): 57-63.
7. D'Souza G, et al. Incidence and epidemiology of anal cancer in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48 (4):491-9.
8. Patel P, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008; 148 (10): 728-36.

9. Piketty C, et al. Marked increase in the incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients despite treatment with combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2008; 22 (10):1203-11.
10. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17 (6):1471-4.
11. Goh V, et al. Magnetic resonance imaging assessment of squamous cell carcinoma of the anal canal before and after chemoradiation: can MRI predict for eventual clinical outcome? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78 (3): 715-21.
12. Christensen AF, et al. Three-dimensional anal endosonography 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 high-grade anal squamous intraepithelial lesions in HIV-negative and HIV-positive men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 59 (3):259-65.
34. Ghosn M, et al. Anal cancer treatment: current status and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (8):2294-302.
35. Barmettler H, et al. Efficacy of Cetuximab in Combination with FOLFIRI in a Patient with KRAS Wild-Type Metastatic Anal Cancer. *Case Rep Oncol* 2012; 5 (2):428-33.
36. Bamba T, et al. Pathologically complete response for unresectable stage IV rectal cancer using systemic chemotherapy with panitumumab - a case report. *Gan To Kagaku Ryoho* 2012; 39 (2):311-5.
37. Lukan N, et al. Cetuximab-based treatment of metastatic anal cancer: correlation of response with KRAS mutational status. *Oncology* 2009; 77 (5):293-9.
38. Faivre C, et al. 5-fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer. *Bull Cancer* 1999; 86 (10):861-5.
39. Deutsch E, et al. Unexpected toxicity of cetuximab combined with conventional chemoradiotherapy in patients with locally advanced anal cancer: results of the UNI-

- CANCER ACCORD 16 phase II trial. *Ann Oncol* 2013; 24 (11):2834-8.
40. Gilbert DC, et al. p16INK4A, p53, EGFR expression and KRAS mutation status in squamous cell cancers of the anus: correlation with outcomes following chemo-radiotherapy. *Radiother Oncol* 2013; 109 (1):146-51.
41. Welton ML, Varma MG. Anal cancer. In: Wolff BG, Fleshman JW, Beck DE, et al. (Eds.). *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*. New York: Springer, 2007:482-500.
42. NCI9673: A multi-institutional eTCTN phase II study of nivolumab in refractory metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal (SCCA). *Proc ASCO* 2016.
43. Sunesen KG, et al. Immunosuppressive disorders and risk of anal squamous cell carcinoma: a nationwide cohort study in Denmark, 1978-2005. *Int J Cancer* 2010; 127 (3):675-84.
44. Frisch M, et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med* 1997; 337 (19):1350-8.
45. Morris VK, et al. Clinicopathologic Features Associated With Human Papillomavirus/p16 in Patients With Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. *Oncologist* 2015; 20 (11):1247-52.
46. Ishida Y, et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J* 1992; 11 (11):3887-95.
47. Govindarajan R, et al. Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) Expression in Anal Cancer. *Am J Clin Oncol* 2016.
48. Morris VK, et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017; 18 (4):446-53.

Cervice uterina - Tumori HPV-correlati

DOMENICA LORUSSO E AIRTUM WORKING GROUP

Ginecologia Oncologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

domenica.lorusso@istitutotumori.mi.it

CERVICE UTERINA - TUMORI HPV-CORRELATI	
Incidenza	Nel 2017 sono stimati 2.300 nuovi casi (pari al 2% di tutti i tumori incidenti nelle donne). Questa neoplasia è più frequente nella fascia giovanile (4% dei casi, quinta neoplasia più frequente) mentre dopo i 50 anni rappresenta complessivamente l'1% dei tumori femminili. Si stima che il rischio di sviluppare un tumore della cervice uterina nell'arco della vita di una donna è di 1 su 160.
Mortalità	Nel 2014 sono stati registrati 459 decessi, pari al 4% dei decessi per tumore nelle donne. Il rischio di morire per un tumore dell'utero totale (non specificato se corpo o cervice) è 1 su 133.
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 <i>Herpes simplex</i> o HIV virus, fumo e assunzione di estrogeni) facilitano la persistenza dell'infezione e l'insorgenza del carcinoma.
Diagnosi	Leggere il paragrafo sottostante. Per ulteriori approfondimenti consultare Linea Guida AIOM nel sito www.aiom.it
Trattamento	Leggere il paragrafo sottostante. Per ulteriori approfondimenti consultare Linea Guida AIOM nel sito www.aiom.it

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 fundamentalmente tutte le condizioni di trasmissione del virus e di progressione delle lesioni premaligne. Queste condizioni sono favorite da basso livello socio-economico (con scarso accesso alla prevenzione), numero di partner, giovane età di inizio dell'attività sessuale e parità. Nella popolazione del mondo occidentale una sottostima dell'incidenza deriva dal numero di donne a cui è stato asportato l'utero per patologie non tumorali.² La percentuale di donne isterectomizzate varia per età, etnia e area geografica e rappresenta una significativa quota di popolazione "impossibilitata" ad ammalarsi, che concorre alla riduzione del numero dei nuovi casi. L'istotipo squamocellulare è il più diffuso tra i carcinomi cervicali (oltre i due terzi dei casi). L'adenocarcinoma rappresenta una forma meno frequente (13% in Italia).

Incidenza

Nel 2017 sono attesi circa 10.600 nuovi casi di tumore dell'utero, di cui 2.300 a carico della cervice uterina (pari al 2% di tutti i tumori incidenti nelle donne).^{Tabella 5-6}

Il tumore della cervice è più frequente nella fascia giovanile (4% dei casi, quinta neoplasia più frequente) mentre dopo i 50 anni rappresenta complessivamente l'1% dei tumori femminili.^{Tabella 7} Si stima che il rischio di sviluppare un tumore della cervice uterina nell'arco della vita di una donna sia di 1 su 160.^{Tabella 4}

Il trend di incidenza della cervice uterina appare costante.^{Tabella 23, Figura 19} L'incidenza presenta gradienti Nord-Sud.^{Tabella 24-25}

Mortalità

Nel 2014 sono stati 2.967 i decessi per tumore dell'utero (2.508 per altre parti dell'utero e 459 per la cervice uterina) pari al 4% dei decessi per tumore nelle donne, senza significative differenze per fasce di età.^{Tabella 8-9}

Il rischio di morire per un tumore dell'utero totale (non specificato se corpo o cervice) è pari a 1 su 133.^{Tabella 11} Il trend totale appare costante.^{Tabella 23, Figura 19} La mortalità non presenta gradienti Nord-Sud.^{Tabella 26-27}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni dei tumori del collo dell'utero in Italia è pari al 68%.^{Tabella 19} La probabilità di sopravvivere altri 5 anni, avendo superato il primo anno dalla diagnosi è pari a al 75% e al 93% dopo 5 anni dalla diagnosi.³

La sopravvivenza a 5 anni mostra lievi differenze tra Nord e Sud.^{Tabella 28} La sopravvivenza a 10 anni in Italia è pari al 61%.³

Prevalenza

In Italia le donne vive con diagnosi di tumore del collo dell'utero sono oltre 50.000. Il tasso di prevalenza è più alto nelle Regioni del Nord.^{Tabella 29}

Oltre l'80% dei casi prevalenti ha affrontato la diagnosi da oltre 5 anni. La proporzione maggiore di casi prevalenti si osserva nella fascia di età 75+ (607/100.000).⁴

Diagnosi precoce

La diagnosi precoce rappresenta l'arma più efficace nella prevenzione del carcinoma della cervice uterina. In Italia la diffusione del Pap-test a livello spontaneo, a partire dagli anni '60 e, soprattutto, l'avvio dei programmi di screening organizzato hanno rappresentato i principali fattori di riduzione dell'incidenza e ancor più della mortalità per questa neoplasia.⁵ I programmi di screening regionali hanno invitato nel 2015 il 76% delle donne in età 25-64 anni. Considerando che il 16% del totale degli inviti era per sottoporsi al test HPV che offre una copertura di 5 anni, la copertura effettiva del Paese è ancora più alta.⁵

Il Piano Nazionale Prevenzione 2014-2018 ha dato indicazione a tutte le Regioni di introdurre il test HPV in sostituzione della citologia come test di primo livello nello screening cervicale entro il 2018. La grande maggioranza delle Regioni si sta organizzando e in un numero significativo hanno già cominciato a invitare le donne (come correttamente riportato nella frase sopra, il 16% di tutte le invitate nel 2015).

Quindi ad oggi in alcune Regioni il test HPV sta progressivamente sostituendo il Pap-test; nelle realtà dove si sta ancora utilizzando quest'ultimo, il test HPV è utilizzato come test di triage in caso di anomalie citologiche di basso grado.

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

L'antigene SCC (squamous cell carcinoma) è l'unico marcatore utilizzato non per la diagnosi ma per il controllo dell'evoluzione clinica di malattia.⁶

Terapia

In generale, gli stadi precoci di malattia possono essere trattati con la sola chirurgia mentre quelli localmente avanzati necessitano di un approccio integrato di 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 linfadenectomia pelvica ed eventualmente paraortica. L'opzione conservativa per le pazienti desiderose di prole prevede, in questo caso, un'ampia conizzazione con la

linfadenectomia.⁸ In caso di malattia più avanzata (stadio IB1, IIA), si possono considerare sia l'opzione chirurgica sia la radioterapia. La scelta viene quindi condizionata dalle caratteristiche della paziente. I vantaggi della chirurgia includono un tempo di trattamento relativamente breve, la possibilità di una valutazione patologica della malattia volta a una migliore identificazione dei fattori prognostici, la conservazione delle ovaie nelle donne giovani e l'assenza degli effetti collaterali, anche a lungo termine, della radioterapia, come la stenosi vaginale, cistiti ed enteriti postattiniche. Dati recenti, in pazienti fortemente motivate alla preservazione della fertilità, in stadio IB1 con volume di malattia <2 cm, consentono strategie chirurgiche conservative (ampia conizzazione) a condizione che una stadiazione chirurgica adeguata del retroperitoneo (linfadenectomia) documenti l'assenza di positività linfonodale. Negli stadi localmente avanzati (stadi IB2, IIA con dimensione del tumore >4 cm, III e IVA), il trattamento raccomandato è la radiochemioterapia concomitante con l'utilizzo di regimi a base di platino come radio sensibilizzante, seguita da brachiterapia.⁹ La chemioterapia neoadiuvante seguita da isterectomia radicale e linfadenectomia pelvica e paraortica rappresenta un approccio possibile con risposte sovrapponibili alla radioterapia, sebbene una radioterapia adiuvante dopo chirurgia risulti un trattamento necessario in una percentuale di pazienti variabile dal 30 al 50%. Uno studio randomizzato recentemente pubblicato riporta un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione e della sopravvivenza globale in pazienti con carcinoma della cervice uterina localmente avanzato sottoposte a radiochemioterapia concomitante, seguita da chemioterapia sistemica, verso un gruppo di controllo sottoposto alla sola radiochemioterapia concomitante. Lo studio randomizzato confirmatorio AUTBACK è in corso. Nella malattia metastatica (stadio IVB), l'approccio terapeutico è di sola palliazione e prevede l'utilizzo di platino associato a taxani o a inibitori della topoisomerasi. Leviscerazione è il trattamento di scelta in caso di recidiva o persistenza di malattia pelvica centrale dopo la radiochemioterapia convenzionale (National Comprehensive Cancer Network, 2009).

Uno studio recentemente pubblicato ha dimostrato come l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia con carboplatino-paclitaxel aumenti di circa 3 mesi la sopravvivenza libera da progressione (5,9 vs 8,2 mesi; HR 0,67) e di circa 4 mesi la sopravvivenza globale (13,3 vs 17 mesi; HR 0,71) rispetto alla sola chemioterapia.¹⁰ Il trattamento con il farmaco antiangiogenetico si accompagna a un aumento di rischio di ipertensione arteriosa (25%), fistole (6%) ed eventi tromboembolici (8%) che vanno controbilanciati con l'efficacia e i costi del trattamento. Sulla base di questo studio, il bevacizumab ha ricevuto l'indicazione in combinazione alla chemioterapia con cisplatino e paclitaxel per il trattamento della malattia avanzata e recidivante.

Nuove opportunità di cura sembrano arrivare dall'immunoterapia, considerata un'opzione interessante in un tumore legato a un'infezione e come tale con un elevato infiltrato infiammatorio e che esprime in più del 90% dei casi il PD-L1. 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 della cervice recidivato e/o metastatico, tutte pretrattate con mediamente due precedenti linee di chemioterapia, radioterapia e un 42% di loro anche con bevacizumab, sottoposte a monoterapia con pembrolizumab, 10 mg/kg ogni 2 settimane, fino a progressione di malattia o a tossicità inaccettabile. Lo studio ha dimostrato un tasso di risposte obiettive al trattamento del 17%, con 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.¹¹

Bibliografia

1. International Agency for Research on Cancer. IARC Monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Human Papillomaviruses. IARC, Lyon 1995 (updated 1997). <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol64/volume64.pdf>
2. Redburn JC, Murphy MFG. Hysterectomy prevalence and adjusted cervical and uterine cancer rates in England and Wales. *Brit J Obstet Gynaecol* 2001; 108:388-95.
3. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia - Rapporto 2016. Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2017; 41 (2): Suppl. 1.
4. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, Report 2014. Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. Italian cancer figures, Report 2014. Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6 Suppl. 1):1-144.
5. Osservatorio nazionale Screening. <http://www.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. Song S, Rudra S, Hasselle MD, et al. The effect of treatment time in locally advanced cervical cancer in the era of concurrent chemoradiotherapy. *Cancer* 2013; 119 (2):325-31.
10. Tewary K, Sill M, Long IIIH, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *NEJM* 2014; 370 (8):734-43.
11. 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).

Orofaringe - Tumori HPV-correlati

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 2017 1.900 nuovi casi, di cui circa 1.500 tra gli uomini.
Mortalità	Dato non disponibile.
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni è pari al 39%.
Sopravvivenza a 10 anni	Dato non disponibile.
Fattori di rischio	
Diagnosi	Leggere il paragrafo sottostante.
Trattamento	Leggere il paragrafo sottostante.

Incidenza

Si stimano circa 1.900 nuovi casi di tumori dell'orofaringe nel 2017, di cui 1.500 tra gli uomini.

Mortalità

Non sono disponibili dati di mortalità per i tumori dell'orofaringe.

Sopravvivenza

La sopravvivenza media a 5 anni si attesta intorno al 39%.

Prevalenza

In Italia gli individui con diagnosi di tumore dell'orofaringe sono circa 6.500. Il tasso di prevalenza è più alto nelle regioni del Nord.^{Tabella 29}

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 immunohistochimica di P16.¹

Il trattamento è fino ad oggi identico a quanto previsto per i tumori di testa e collo non HPV-correlati (vedi), ma sono in corso studi per valutare la possibilità di usare trattamenti meno aggressivi.² Infatti la prognosi dei pazienti con tumore orofaringeo HPV positivo è nettamente migliore di quella dei tumori equivalenti virus negativi.

Ad esempio, la sopravvivenza a 5 anni riportata in uno studio inglese³ è doppia nei pazienti con tumore orofaringeo HPV positivo (circa 80%) in confronto ai pazienti HPV negativi (circa 40%).

Inoltre, la stessa esperienza conferma che l'eziologia virale della neoplasia è il fattore prognostico (e predittivo) in assoluto più importante, superando per peso la classificazione TNM e quella in stadi. Per questo motivo è in preparazione una classificazione clinica specifica per i tumori orofaringei HPV positivi.

Bibliografia

1. Vivenza D, Lo Nigro C, Denaro N, et al. E1 detection as prognosticator in human papillomavirus-positive head and neck cancers. *Int J Biol Markers* 2016; 31 (2):0. doi:10.5301/ijbm.5000193. Epub 2016 Mar 22.
2. Laskar SG, Swain M. HPV positive oropharyngeal cancer and treatment deintensification: how pertinent is it? *J Cancer Res Ther* 2015; 11:6-9.
3. Oguejiofor KK, Hall JS, Douglas C, et al. The prognostic significance of the biomarker p16 oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Clin Oncol* 2013; 25:630-8.

Pene - Tumori HPV-correlati

FRANCESCO PANTANO¹, MICHELE IULIANI², GIULIA RIBELLI³, SONIA SIMONETTI⁴, GIUSEPPE TONINI⁵

E AIRTUM WORKING GROUP

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

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

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

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

⁵UOC 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 2017.
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 <i>Papilloma virus</i> 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 il paragrafo sottostante.
Trattamento	Leggere il paragrafo sottostante.

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 In una revisione sistematica della letteratura che includeva 1.466 uomini, il 47% era associato a HPV con HPV-16 e HPV-18 che sono risultati essere i ceppi più comuni (rispettivamente 60 e 13%).² Esiste inoltre un'associazione ancora più forte fra positività HPV e lesioni squamose intraepiteliali ad alto grado. In una serie di 85 tali casi, l'87% era risultato HPV positivo.⁴ L'incidenza del cancro del pene è inoltre circa 4-8 volte superiore negli uomini infetti da HIV rispetto ai soggetti non infetti. La ragione di questa associazione è incerta. Anche se l'infezione da HIV può essere direttamente responsabile, l'aumentata incidenza del cancro del pene in questa popolazione può essere mediata da una maggiore incidenza di infezione da HPV a causa di fattori di rischio di vita per l'acquisizione di entrambi i virus. L'esposizione al tabacco è associata a un aumento del rischio di cancro del pene in modo 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 2017.

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 4.500. Il tasso di prevalenza è simile nelle varie aree geografiche.

Oltre il 60% dei casi prevalenti ha affrontato la diagnosi da oltre 5 anni. La proporzione maggiore di casi prevalenti si osserva nella fascia di età 75+ (78/100.000).

Diagnosi

La diagnosi di carcinoma del pene dovrebbe essere sospettata negli uomini che presentano una massa o un'ulcera del pene, in particolare in quelli che non sono stati circoncisi. La diagnosi richiede sempre conferma tramite biopsia. La valutazione iniziale di una massa o di un'ulcera del pene dipende dal fatto che la presentazione clinica suggerisca una maggiore probabilità di infezione o malignità.

Se un'infezione sembra essere più probabile (ad esempio, eritema, gonfiore), può essere indicato un ciclo di 4-5 settimane di antifungini o antibiotici. L'uso di steroidi è riservato a pazienti con diagnosi confermata da biopsia di una lesione infiammatoria (ossia *lichen sclerosus*). Le lesioni che non si risolvono dopo sei settimane o che progrediscono durante terapia antibiotica o antifungina in qualsiasi momento dovrebbero essere biopsiate.

Per gli uomini che presentano una lesione del pene sospetta per malignità o con linfadenopatie associate, si dovrebbe procedere con una biopsia immediata della lesione. Se questa è positiva, è indicata la valutazione dei linfonodi regionali.

La presenza di altri segni fisici (ad esempio, noduli cutanei e/o subcutanei) o sintomi (cachessia, confusione, tosse o dolore osseo) può indicare la presenza di lesioni metastatiche distanti o anomalie metaboliche come l'ipercalcemia. Tali pazienti necessitano di una valutazione completa tramite esami di laboratorio e di imaging oltre alla biopsia.

Terapia

Una resezione completa con margini negativi rimane l'unico potenziale trattamento curativo per i pazienti con patologia approccio con intervento chirurgico. 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, 1200 mg/m² nei giorni 1 a 3) e cisplatino (P, 25 mg/m² nei giorni 1 a 3) ogni tre o quattro settimane.^{22,23} Questa raccomandazione si basa su uno studio di fase II

condotto in uomini con un tumore del pene avanzato trattati con TIP e che ha evidenziato una risposta obiettiva in 39 dei 60 pazienti valutabili (65%), con 10 pazienti che hanno ottenuto lo status pN0 dopo la resezione chirurgica.²³ Il tasso di sopravvivenza a 5 anni tra i pazienti che hanno ottenuto una risposta obiettiva è stato del 50% rispetto all'8% dei pazienti con malattia progressiva durante la chemioterapia.²³

Per i pazienti che presentano o che sviluppano **malattia disseminata**, il trattamento dovrebbe essere deciso sulla base dello stato e dei sintomi del paziente.²⁶ Per gli uomini con un buon Performance Status (Karnofsky >80) si dovrebbe prendere in considerazione un trattamento chemioterapico. Per tutti gli altri è preferibile la *best supportive care*. Il trattamento chemioterapico è associato a un tasso di risposta complessivo fino al 30-38%.^{25,27-29} Una revisione sistematica della letteratura del 2010 ha concluso che i regimi contenenti cisplatino risultano essere più attivi.³⁰ Sebbene la bleomicina abbia un livello di attività simile, il suo utilizzo è stato associato a un'elevata incidenza di tossicità polmonare.²⁷ Sono stati identificati regimi di combinazione attiva nel carcinoma del pene, ma non ci sono studi clinici per stabilire il regime terapeutico migliore. La scelta dovrebbe essere basata sulla preferenza del paziente e del clinico dopo una considerazione individuale delle tossicità potenziali. I regimi attivi includono:

- paclitaxel, ifosfamide, cisplatino (TIP);
- cisplatino (100 mg/m² IV al primo giorno) e fluorouracile (1000 mg/m²/giorno IV nei giorni 1 a 5) ogni tre-quattro settimane;³¹
- cisplatino (80 mg/m² al giorno 1) più irinotecan (60 mg/m² nei giorni 1, 8 e 15) – cicli ogni 4 settimane.²⁸

Altri farmaci potenzialmente attivi sono il panitumumab e il cetuximab.^{32,33} Anche gli inibitori tirosin-chinasici (sunitinib, sorafenib) hanno dimostrato una qualche attività in questo setting.³⁴

Per i pazienti che progrediscono dopo la chemioterapia iniziale, la prognosi è infau-
sta 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: re-

- section 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.

Vagina - Tumori HPV-correlati

FRANCESCO RASPAGLIESI¹, UMBERTO LEONE ROBERTI MAGGIORE², GIORGIO BOGANI³

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
umberto.leone@istitutotumori.mi.it

³Unità di Oncologia Ginecologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano
giorgio.bogani@istitutotumori.mi.it

VAGINA - TUMORI HPV-CORRELATI	
Incidenza	In Italia sono attesi 200 nuovi casi nel 2017.
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 il paragrafo sottostante.
Trattamento	Leggere il paragrafo sottostante.

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'augmentata incidenza del tumore vaginale.⁴⁻⁶

Il DES è un farmaco ormonale che veniva comunemente prescritto tra il 1940 e il 1970 per la prevenzione del parto pre-termine. È stato osservato come tra le figlie di pazienti che avevano assunto durante la gravidanza DES vi fosse un'insorgenza di adenocarcinoma a cellule chiare della vagina (o meno frequentemente della cervice) molto superiore rispetto all'incidenza attesa. Il rischio era maggiore nel caso in cui il farmaco fosse assunto entro le 16 settimane di gravidanza. L'età media di comparsa del tumore era pari a 19 anni. Inoltre, le figlie di pazienti che avevano assunto DES durante la gravidanza sono anche a maggior rischio di sviluppare displasie cervicali (CIN) e vaginali (VAIN) di alto grado. Nel 1971 l'uso del DES in gravidanza fu vietato dalla Food and Drug Administration (FDA).⁶

Normalmente, la vagina è ricoperta da cellule piatte chiamate squamose. In circa il 40% delle donne che abbiano già avuto il menarca, la vagina può presentare una o più aree, dette di adenosi, caratterizzate dalla presenza di cellule di rivestimento ghiandolare invece che

squamose. Tali cellule sono simili a quelle che si trovano a livello delle ghiandole della portio, dell'endometrio e delle salpingi. La presenza di adenosi è stata correlata all'insorgenza di adenocarcinoma a cellule chiare della vagina. La totalità delle pazienti nate da madri che avessero assunto DES durante la gravidanza presenta adenosi vaginale.⁷

Incidenza

Una diagnosi di carcinoma *in situ* o invasivo della vagina (più comunemente di tipo squamoso) viene posta in circa 1 donna ogni 100.000.^{8,9} L'età media alla diagnosi in caso di un carcinoma squamoso è di circa 60 anni, sebbene talvolta sia diagnosticato in pazienti tra i venti e i trent'anni.

Mortalità

Il tasso di mortalità riflette la bassa incidenza del tumore vaginale. Nel 2014, nel Regno Unito 110 donne sono morte per un tumore vaginale, dato corrispondente a <1% del totale di donne morte per tumore in generale. Metà delle pazienti decedute ogni anno per carcinoma vaginale nel Regno Unito ha un'età superiore ai 75 anni, con un picco di mortalità tra gli 85 e gli 89 anni. Dagli anni '70 ad oggi la mortalità per cancro della vagina è diminuita di oltre il 40% nel Regno Unito.¹⁰ Negli USA, è stato stimato che nel 2016 sono stati diagnosticati 4.810 nuovi casi di cancro della vagina e 1.240 donne sono decedute per tale patologia.¹¹

Sopravvivenza

In Italia la sopravvivenza a 5 anni per tutti i tumori della vagina è pari al 39%. La sopravvivenza per stadio di malattia è pari a 84%, 75%, 57% e 31% per lo stadio FIGO I, II, III e IV, rispettivamente. Complessivamente, la sopravvivenza a 5 anni dell'adenocarcinoma è del 60% e del melanoma vaginale del 13%.¹²

Diagnosi

La sintomatologia del carcinoma invasivo della vagina, assai simile a quella del carcinoma cervicale, è rappresentata da una perdita ematica vaginale, talvolta associata a leucorrea, 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 stadiazione secondo i criteri validi per il melanoma cutaneo. La Tabella 31 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 istectomia 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
I	Tumore confinato alla parete vaginale
II	Tumore esteso a livello del tessuto paravaginale ma non esteso alla parete pelvica
III	Tumore esteso alla parete vaginale
IV	Tumore esteso al di là della pelvi: al retto/vescica (IVa) o a organi a distanza (IVb)

TABELLA 31. Stadiazione FIGO del carcinoma vaginale.

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Da considerare la possibilità di poter utilizzare la chemioterapia neoadiuvante e successiva chirurgia radicale.

La radioterapia è il trattamento di scelta per la maggior parte delle donne affette da carcinoma vaginale.¹⁶

In casi selezionati di neoplasie superficiali al I stadio e di dimensioni inferiori a 2 cm, le lesioni possono essere trattate adeguatamente con la sola brachiterapia. Nei casi di lesioni più ampie il trattamento viene normalmente iniziato con radiazioni esterne a una dose di circa 50 Gy, al fine di ridurre le dimensioni del tumore primitivo e di trattare i linfonodi pelvici, a cui fa seguito il trattamento intracavitario. Se la lesione ha uno spessore superiore a 0,5 cm si deve valutare come opzione la brachiterapia interstiziale, che utilizza materiale radioattivo all'interno di aghi che vengono posizionati direttamente a livello del tumore e dei tessuti contigui. Vi è un miglior controllo locale con una dose totale di radiazioni sul focolaio primario di almeno 70-75 Gy. In caso di coinvolgimento del terzo inferiore della vagina, i linfonodi inguinali devono essere radiotrattati o asportati. È disponibile scarsa evidenza scientifica sull'uso della chemioradioterapia per il carcinoma vaginale. Tale trattamento, pur essendo impiegato abitualmente nel carcinoma avanzato della cervice, è da considerare ancora sperimentale per il tumore vaginale. Comunque, considerato il problema del controllo della malattia sistemica, l'uso concomitante di cisplatino, associato o no a 5-fluorouracile, potrebbe essere appropriato.

La chemioterapia rappresenta il trattamento principale del carcinoma vaginale nei casi di diffusione della malattia a distanza. Inoltre, può essere utile per ridurre le dimensioni delle lesioni prima della chirurgia, in caso di trattamento neoadiuvante. Data la rarità del tumore della vagina, pochi studi sulla chemioterapia di tale patologia sono disponibili e non vi è evidenza della superiorità di uno schema di trattamento rispetto ad un altro. I trattamenti utilizzati sono normalmente simili a quelli usati per il carcinoma della portio. Farmaci che sono stati utilizzati sono: cisplatino, carboplatino, 5-fluorouracile, paclitaxel e docetaxel.

Casi particolari

Adenocarcinoma

Circa il 10% dei carcinomi primitivi vaginali è rappresentato da adenocarcinomi, la cui insorgenza è più precoce rispetto al carcinoma a cellule squamose. Gli adenocarcino-

mi possono originare in aree di adenosi 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 botrioide

Il sarcoma botrioide è un rhabdomyosarcoma embrionale, molto raro, spesso multifocale, che origina dal tessuto connettivo delle pareti vaginali durante la prima infanzia e che di solito si presenta come una massa polipoide con aspetto a grappolo che affiora a livello dell'orificio vulvare esterno con o senza sanguinamento.

Questa neoplasia, che ha un accrescimento molto rapido, diffonde precocemente ai tessuti pelvici, e più tardivamente ai linfonodi e a distanza. Nel passato la chirurgia demolitiva è stata ampiamente utilizzata con percentuali di sopravvivenza insoddisfacenti. Più recentemente è stata utilizzata la chirurgia conservativa, associata pre- o post-operatoriamente a chemioterapia e, in casi selezionati, a radioterapia, con miglioramento significativo della sopravvivenza. Se la lesione è poco estesa e può essere asportata con preservazione dell'organo, la chirurgia deve essere l'approccio iniziale. Per lesioni voluminose è indicata la chemioterapia preoperatoria mentre la radioterapia può essere riservata a casi selezionati.²¹

Bibliografia

1. Alemany L, Saunier M, Tinoco L, et al. Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: a worldwide study in 597 samples. *Eur J Cancer* 2014; 50:2846.
2. Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, et al. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecol Oncol* 2002; 84:263.
3. Madsen BS, Jensen HL, van den Brule AJ, et al. Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina-population-based case-control study in Denmark. *Int J Cancer* 2008; 122:2827.
4. Alemany L, Saunier M, Tinoco L, et al. Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: a worldwide study in 597 samples. *Eur J Cancer* 2014; 50:2846.
5. Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, et al. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecol Oncol* 2002; 84:263.
6. Robboy SJ, Truslow GY, Anton J, Richart RM. Role of hormones including diethylstilbestrol (DES) in the pathogenesis of cervical and vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1981; 12 [2 Pt 2]:S98-110.

7. Barber HR, Sommers SC. Vaginal adenosis, dysplasia, and clear cell adenocarcinoma after diethylstilbestrol treatment in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1974; 43:645-52.
8. Shah CA, Goff BA, Lowe K, et al. Factors affecting risk of mortality in women with vaginal cancer. *Obstet Gynecol* 2009; 113:1038.
9. Gadducci A, Fabrini MG, Lanfredini N, Sergiampietri C. Squamous cell carcinoma of the vagina: natural history, treatment modalities and prognostic factors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 93:211.
10. Cancer Research UK, <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/vulval-cancer/mortality#heading-One>. Accessed April, 2017.
11. Cancer.net, <http://www.cancer.net/cancer-types/vaginal-cancer/statistics>. Accessed April, 2017.
12. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2016*. Atlanta, Ga: American Cancer Society 2016.
13. Hacker NF, Eifel PJ, van der Velden J. Cancer of the vagina. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 131 Suppl. 2:S84-7.
14. Salani R, Backes FJ, Fung MF, et al. 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. Nobbenhuis MA, Lalondrelle S, Larkin J, Banerjee S. Management of melanomas of the gynaecological tract. *Curr Opin Oncol* 2014; 26:508-13.
19. Kirschner AN, Kidd EA, Dewees T, Perkins SM. Treatment approach and outcomes of vaginal melanoma. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23:1484-9.
20. Arndt CA, Donaldson SS, Anderson JR, Andrassy RJ, et al. What constitutes optimal therapy for patients with rhabdomyosarcoma of the female genital tract? *Cancer* 2001; 91:2454-68.

Vulva - Tumori HPV-correlati

FRANCESCO RASPAGLIESI¹, UMBERTO LEONE ROBERTI MAGGIORE², GIORGIO BOGANI³
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
umberto.leone@istitutotumori.mi.it

³Unità di Oncologia Ginecologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano
giorgio.bogani@istitutotumori.mi.it

VULVA - TUMORI HPV-CORRELATI	
Incidenza	In Italia sono attesi 1.200 nuovi casi nel 2017.
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 il paragrafo sottostante.
Trattamento	Leggere il paragrafo sottostante.

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 in-

compresa. 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^{Figura 1} e di 7-8/100.000 donne nella popolazione femminile di età superiore a 65 anni. L'incidenza delle neoplasie squamose intraepiteliali, definite come VIN 3 è di 2-3 casi per 100.000 donne. Secondo alcuni Autori tale incidenza è aumentata negli ultimi 30 anni, ma l'incremento è confinato prevalentemente alla fascia di età più giovane, ovvero dai 30 ai 50 anni, mentre

l'incidenza è relativamente stabile al di sopra dei 65 anni. Queste osservazioni epidemiologiche hanno portato ad ipotizzare l'esistenza di due tipi di VIN aventi una storia biologica differente. Anche i più recenti studi istopatologici sembrerebbero avvalorare questa ipotesi.

Mortalità

Nel 2014, nel Regno Unito 453 donne sono morte per un tumore vulvare, dato corrispondente a <1% del totale di donne morte per tumore in generale. Dal 1970 ai giorni nostri il tasso di mortalità è diminuito del 38%. La mortalità è strettamente legata all'incrementare dell'età e più del 50% dei decessi avviene dopo gli 80 anni.¹² Negli USA, è stato stimato che nel 2017 saranno diagnosticati 6.020 nuovi casi di cancro della vulva e 1.150 donne moriranno di tale patologia.¹³

Sopravvivenza

Il tasso di sopravvivenza a 5 anni per i tumori della vulva è pari al 98%, 85%, 74% e 31% per lo stadio FIGO I, II, III e IV, rispettivamente. In presenza di linfonodi inguino-femorali positivi il tasso di sopravvivenza a 5 anni è del 63% se un singolo linfonodo è metastatizzato, del 30% per due linfonodi coinvolti, del 19% per 3 linfonodi coinvolti e del 13% per 4 linfonodi coinvolti. Il tasso di sopravvivenza scende al 10% in caso di metastasi a distanza.^{13,14}

Diagnosi

Il cancro della vulva si manifesta più frequentemente dopo i 65 anni di età. Il suo esordio varia secondo lo stadio clinico e per pudore le pazienti possono aver difficoltà a parlare dei loro sintomi con il ginecologo, determinando un conseguente ritardo della diagnosi. Tutte le pazienti che riferiscono sintomi vulvari devono essere valutate mediante esame obiettivo ginecologico. La manifestazione di malattia si può distinguere in tre tipologie:

- **incidentale:** il tumore della vulva può essere talvolta diagnosticato in corso di altre procedure quali ad esempio la colposcopia o la cateterizzazione. Spesso in questi casi il tumore non è asintomatico, ma le pazienti non hanno cercato cure adeguate o sono state gestite in maniera non idonea;
- **in corso di follow-up per altra patologia vulvare pre-esistente:** come ad esempio nel caso di lichen sclerosus o VIN;
- **sintomatica:** in pazienti che lamentino sintomi tipici quali prurito, irritazione e dolore. Le pazienti possono anche notare la presenza di escrescenze, sanguinamento e/o perdite di altro tipo.

La visita ginecologica e l'esecuzione di una biopsia diagnostica sono alla base della diagnosi del carcinoma vulvare. La maggior parte delle donne affette da carcinoma invasivo della vulva sintomatico si presenta al medico con una tumefazione (33-75% dei casi), associata a prurito (30-82%), e talvolta a dolore o bruciore o sanguinamenti soprattutto nelle forme avanzate. Le forme iniziali di tumore sono asintomatiche e, in questi casi, la donna riferisce solamente una sensazione di lesione rilevata al tatto. L'ispezione permette di diagnosticare una neoplasia invasiva nella quasi totalità dei casi. L'aspetto macroscopico più frequente è rappresentato da una proliferazione nodulare o polipoide con superficie verrucosa o ulcerata, mentre in altri casi può essere presente

un'area di indurimento o di rugosità cutanea. Più di rado la lesione può presentarsi come un'ulcerazione primitiva o un'area di aspetto iperpigmentato. Inoltre, l'ispezione permette di definire con precisione le dimensioni, la topografia e l'eventuale interessamento di organi vicini, quali il meato uretrale esterno, l'uretra, la vagina, il perineo e l'ano, informazioni fondamentali per una corretta programmazione dell'intervento chirurgico. I test colorimetrici, quali il test al blu di toluidina, il test al Lugol e il test all'acido acetico al 3-5% non aggiungono informazioni dirimenti rispetto all'ispezione a occhio nudo. Infatti, il rivestimento prevalentemente cutaneo e non mucoso 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 biotipico 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 32.¹⁵

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 32. 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 linfoadenectomia 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 linfoadenectomia inguinale rappresenta il principale fattore di riduzione della mortalità per cancro della vulva.²³ Come detto in precedenza, la linfoadenectomia 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 linfoadenectomia 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 linfo-scintigrafia 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'adequata chirurgia 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 linfoadenectomia 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 tratta-

mento 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 ± chirurgia devono essere personalizzati per ogni paziente. Se infatti il trattamento radioterapico può permettere di evitare danni funzionali permanenti,^{30,31} tali conseguenze del trattamento chirurgico possono essere mitigate dalla pregressa radioterapia. I principali schemi di trattamento sono basati sul lavoro del Toronto Group³⁰ e comprendono frazioni vicine alla tolleranza di 1,7 Gy. Il trattamento radicale prevede una dose profilattica (45-50 GY) diretta al tumore primitivo e ai siti linfonodali, seguita da una seconda fase di trattamento con elettroni, radioterapia o brachiterapia, fino a una dose totale di 65 GY. La dose totale somministrata dipenderà dal contesto clinico.

Il trattamento chemioterapico del carcinoma della vulva è normalmente neoadiuvante, al fine di ridurre la dimensione del tumore primitivo, o adiuvante ± radioterapia in caso di linfonodi inguinali positivi. Inoltre, la chemioterapia è utilizzata anche per trattare la malattia metastatica o in caso di recidiva.

In letteratura sono disponibili tre trial di fase II e alcuni lavori che hanno descritto il ruolo della chemioterapia neoadiuvante in caso di tumori vulvari localmente avanzati, giudicati difficili da operare.³²⁻³⁷ In questi lavori è emerso che la risposta del tumore alla terapia è variabile e tale in alcuni casi da rendere più fattibile l'intervento chirurgico.

La radioterapia rappresenta la scelta più comune nel trattamento adiuvante del carcinoma vulvare nelle pazienti ad alto rischio di recidiva,^{25,38} mentre solo uno studio ha valutato il ruolo della chemioterapia dopo la chirurgia.³⁹ Bellati et al. hanno valutato la morbilità nel breve e nel lungo termine, i tassi di recidiva e l'overall survival in 14 pazienti con linfonodi inguinali metastatici trattati nel postoperatorio con cisplatino e nessuna radioterapia. Con una mediana di follow-up pari a 57,5 mesi, la progression-free survival e l'overall survival a 3 anni sono state pari a 71% e 86%, rispettivamente. Per tali motivi, gli Autori hanno concluso che la chirurgia radicale seguita dalla sola chemioterapia adiuvante rappresenta una strategia fattibile. D'altra parte per confermare questi dati preliminari, saranno necessari ulteriori studi con popolazioni più ampie di pazienti che confrontino la chemioterapia adiuvante con il trattamento standard rappresentato dalla radioterapia adiuvante.³⁹

Esistono quattro studi che hanno valutato il ruolo della chemioterapia nel trattamento del carcinoma vulvare avanzato, metastatico o ricorrente, non candidabile a trattamento loco-regionale. Le pazienti sono state trattate con agenti simili a quelli utilizzati nel trattamento dei carcinomi squamosi metastatici ad origine da altre sedi. Deppe et al. hanno eseguito il primo studio sull'uso della chemioterapia in pazienti con recidiva di cancro della vulva, trattando quattro pazienti con adriamicina a intervalli di 3 settimane, dimostrando regressione di malattia locale e linfonodale in tre pazienti.⁴⁰ È stato osservato che la combinazione di cisplatino e vinorelbina in pazienti con recidiva di carcinoma vulvare ha determinato una progression-free survival e una overall survival di 10 e 19 mesi, rispettivamente.⁴¹ In uno studio del Gynecologic Oncology Group è stata dimostrata l'inefficacia del mitoxantrone. Un totale di 19 pazienti è stato trattato con mitoxantrone a intervalli di 3 settimane e non è stata osservata alcuna risposta al trattamento, con una sopravvivenza mediana pari a 3,2 mesi.⁴² Anche l'uso del paclitaxel settimanale si è dimostrato poco efficace, mostrando una progression-free survival media di 2,6 mesi.⁴³

In aggiunta alla chemioterapia, risultati interessanti sono stati evidenziati dall'uso di terapie bersaglio come l'anti-EGFR, inibitore delle tirosinchinasi, erlotinib,⁴⁴ il cui impiego in uno studio di fase II ha mostrato un'efficacia clinica complessiva pari al 67,5%, associata a una tossicità moderata ma accettabile.⁴⁵

L'uso concomitante di chemioterapia e radioterapia deve essere considerato simile a quanto avviene nel trattamento del carcinoma della cervice uterina. La chemioradioterapia è effettuata sia con l'utilizzo del solo cisplatino sia con l'uso di cisplatino + fluorouracile. L'uso di platino, mitomicina C e bleomicina rappresenta un'alternativa all'uso degli schemi sopra descritti. Studi di fase III che valutino il ruolo della chemioradioterapia sono mancanti e pertanto necessari per definire il ruolo di questo regime terapeutico nel trattamento del carcinoma vulvare. D'altra parte è stato dimostrato che il ruolo della chemioradioterapia in pazienti non candidabili a intervento chirurgico può portare a buone risposte cliniche e a un notevole miglioramento della qualità della vita delle pazienti.⁴⁶

Bibliografia

- Brinton LA, Nasca PC, Mallin K, et al. Case-control study of cancer of the vulva. *Obstet Gynecol* 1990;75 (5):859-66.
- 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.
- 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.
- 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.
- Sherman KJ, Daling JR, Chu J, et al. Genital warts, other sexually transmitted diseases, and vulvar cancer. *Epidemiology* 1991; 2 (4):257-62.
- Daling JR, Sherman KJ, Hislop TG, et al. Cigarette smoking and the risk of anogenital cancer. *Am J Epidemiol* 1992; 135 (2):180-9.
- Sturgeon SR, Ziegler RG, Brinton LA, et al. Diet and the risk of vulvar cancer. *Ann Epidemiol* 1991; 1 (5):427-37.
- Crum CP. Carcinoma of the vulva: epidemiology and pathogenesis. *Obstet Gynecol* 1992; 79 (3):448-54.
- Kurman RJ, Toki T, Schiffman MH. Basaloid and warty carcinomas of the vulva. Distinctive types of squamous cell carcinoma frequently associated with human papillomaviruses. *Am J Surg Pathol* 1993; 17 (2):133-45. Erratum in: *Am J Surg Pathol* 1993; 17 (5):536.
- Sankaranarayanan R, Ferlay J. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20:207-25.
- Cancer Research UK, <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/vulval-cancer/mortality#heading-One>. Accessed [April, 2017].
- American Cancer Society, https://www.cancer.org/cancer/vulvar-cancer/about/key-statistics.html#written_by Accessed [April, 2017].
- 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.
- Beller U, Quinn MA, Benedet JL, et al. Carcinoma of the vulva. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95 Suppl. 1:S7-27.
- FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 125:97-8.
- Andersen BL. Predicting sexual and psychological morbidity and improving the quality of life for women with gynecologic cancer. *Cancer* 1993; 71:1678-90.
- 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.
- Hacker NF, Van der Velden J. Conservative management of early vulvar cancer. *Cancer* 1993; 71:1673-7.
- 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.
- Hacker NF, Leuchter RS, Berek JS, et al. Radical vulvectomy and bilateral inguinal lymphadenectomy through separate groin incisions. *Obstet Gynecol* 1981; 58:574-9.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Butler JS, Milliken DA, Dina R, et al. Isolated groin recurrence in vulval squamous cell cancer (VSCC). The importance of node count. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010; 31:510-3.
- 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.
- Hacker NF, Berek JS, Juillard GJ, Lagasse LD. Preoperative radiation therapy for locally advanced vulvar cancer. *Cancer* 1984; 54:2056-61.
- 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.
- Thomas G, Dembo A, DePetrillo A, et al. Concurrent radiation and chemotherapy in vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989; 34:263-7.
- 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.
- Durrant KR, Mangioni C, Lacave AJ, et al. Bleomycin, methotrexate, and CCNU in advanced inoperable squamous cell carcinoma of the vulva: a phase II study of the EORTC Gynaecological Cancer Cooperative Group (GCCG). *Gynecol Oncol* 1990; 37:359-62.

33. Benedetti-Panici P, Greggi S, Scambia G, et al. Cisplatin (P), bleomycin (B), and methotrexate (M) preoperative chemotherapy in locally advanced vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 1993; 50:49-53.
34. Geisler JP, Manahan KJ, Buller RE. Neoadjuvant chemotherapy in vulvar cancer: avoiding primary exenteration. *Gynecol Oncol* 2006; 100:53-7.
35. Domingues AP, Mota F, Durão M, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20:294-8.
36. Tans L, Ansink AC, van Rooij PH, et al. The role of chemo-radiotherapy in the management of locally advanced carcinoma of the vulva: single institutional experience and review of literature. *Am J Clin Oncol* 2011; 34:22-6.
37. Raspagliesi F, Zanaboni F, Martinelli F, et al. Role of paclitaxel and cisplatin as the neoadjuvant treatment for locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva. *J Gynecol Oncol* 2014; 25:22-9.
38. Kunos C, Simpkins F, Gibbons H, et al. Radiation therapy compared with pelvic node resection for node-positive vulvar cancer: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009; 114:537-46.
39. Bellati F, Angioli R, Mancini N, et al. Single agent cisplatin chemotherapy in surgically resected vulvar cancer patients with multiple inguinal lymph node metastases. *Gynecol Oncol* 2005; 96:227-31.
40. Cormio G, Loizzi V, Gissi F, et al. Cisplatin and vinorelbine chemotherapy in recurrent vulvar carcinoma. *Oncology* 2009; 77:281-4.
41. Muss HB, Bundy BN, Christopherson WA. Mitoxantrone in the treatment of advanced vulvar and vaginal carcinoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Am J Clin Oncol* 1989; 12:142-4.
42. Witteveen PO, van der Velden J, Vergote I, et al. Phase II study on paclitaxel in patients with recurrent, metastatic or locally advanced vulvar cancer not amenable to surgery or radiotherapy: a study of the EORTC-GCG [European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group]. *Ann Oncol* 2009; 20:1511-6.
43. Olawaiye A, Lee L, Krasner C, Neil H. Treatment of squamous cell vulvar cancer with the anti-EGFR tyrosine kinase inhibitor Tarceva. *Gynecol Oncol* 2007; 106:628-30.
44. Horowitz N, Olawaiye A, Borger D, et al. Phase II trial of erlotinib in women with squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2012; 127:141-6.
45. Zucali R, Raspagliesi F, Kenda R, et al. Radio-chemotherapy of vulvar cancer. *Tumori* 1998; 84:250-1.
46. Piura B, Masotina A, Murdoch J, et al. Recurrent squamous cell carcinoma of the vulva: a study of 73 cases. *Gynecol Oncol* 1993; 48:189-95.

Mammella

STEFANIA GORI E AIRTUM WORKING GROUP

UOC Oncologia Medica, Ospedale "Sacro Cuore - Don Calabria" Negrar (VR)

stefania.gori@sacrocuore.it

MAMMELLA	
Incidenza	Si stima che nel 2017 verranno diagnosticati in Italia circa 50.500 nuovi casi di carcinomi della mammella femminile (dati AIRTUM).
Mortalità	Anche per il 2014 il carcinoma mammario ha rappresentato la prima causa di morte per tumore nelle donne, con 12.201 decessi (dati ISTAT).
Sopravvivenza a 5 anni	Risulta in Italia essere pari all'87%.
Sopravvivenza a 10 anni	La sopravvivenza dopo 10 anni dalla diagnosi è pari all'80%.
Fattori di rischio	Le donne sopra i 50 anni d'età hanno un maggior rischio di sviluppare un tumore mammario. Sono stati identificati altri fattori di rischio legati a fattori riproduttivi (menarca precoce e una menopausa tardiva; nulliparità, una prima gravidanza a termine dopo i 30 anni, il mancato allattamento al seno), fattori ormonali (terapia ormonale sostitutiva assunta durante la menopausa), fattori dietetici e metabolici (elevato consumo di alcool e di grassi animali e basso consumo di fibre vegetali), progressa radioterapia (a livello toracico e specialmente se prima dei 30 anni d'età) e precedenti displasie o neoplasie mammarie . Inoltre, il 5%-7% dei tumori mammari risulta essere legato a fattori ereditari , 1/4 dei quali determinati dalla mutazione di due geni, BRCA 1 e/o BRCA 2.
Diagnosi	Leggere il paragrafo sottostante. Per ulteriori approfondimenti consultare Linea Guida AIOM nel sito www.aiom.it
Trattamento	Leggere il paragrafo sottostante. Per ulteriori approfondimenti consultare Linea Guida AIOM nel sito www.aiom.it

Fattori di rischio

Il rischio di ammalare di carcinoma della mammella aumenta con l'aumentare dell'età, con una probabilità di sviluppo di cancro al seno del 2,4% fino a 49 anni (1 donna su 42), del 5,5% tra 50 e 69 anni (1 donna su 18) e del 4,7% tra 70 e 84 (1 donna su 21).^{Tabella 14} Questa associazione con l'età potrebbe essere legata al continuo e progressivo stimolo proliferativo endocrino che subisce l'epitelio mammario nel corso degli anni, unito al progressivo danneggiamento del DNA e all'accumularsi di alterazioni epigenetiche con alterazione dell'equilibrio di espressione tra oncogeni e geni soppressori.

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

Sono stati identificati altri fattori di rischio.

- **Fattori riproduttivi:** una lunga durata del periodo fertile, con un menarca precoce e una menopausa tardiva e quindi una più lunga esposizione dell'epitelio ghiandolare agli stimoli proliferativi degli estrogeni ovarici; la nulliparità, una prima gravidanza a termine dopo i 30 anni, il mancato allattamento al seno.
- **Fattori ormonali:** incremento del rischio nelle donne che assumono terapia ormonale sostitutiva durante la menopausa, specie se basata su estroprogestinici sintetici ad attività androgenica; aumentato rischio nelle donne che assumono contraccettivi orali.
- **Fattori dietetici e metabolici:** l'elevato consumo di alcool e di grassi animali e il basso consumo di fibre vegetali sembrerebbero essere associati ad aumentato rischio di carcinoma mammario. Stanno inoltre assumendo importanza la dieta e quei comportamenti che conducono all'insorgenza di obesità in postmenopausa e sindrome metabolica. L'obesità è un fattore di rischio riconosciuto, probabilmente legato all'eccesso di tessuto adiposo che in postmenopausa rappresenta la principale fonte di sintesi di estrogeni circolanti, con conseguente eccessivo stimolo ormonale sulla ghiandola mammaria. La sindrome metabolica, caratterizzata dalla presenza di almeno di tre dei seguenti fattori: obesità addominale, alterato metabolismo glicidico (diabete o prediabete), elevati livelli dei lipidi (colesterolo e/o trigliceridi) e ipertensione arteriosa, aumenta il rischio di malattie cardiovascolari ma anche di carcinoma mammario. Si suppone che nei soggetti con sindrome metabolica esista una resistenza all'insulina a cui l'organismo reagisce aumentando i livelli di insulina. L'insulina agisce sul recettore di membrana del fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1R), attivando le vie del segnale intracellulare fondamentali per la crescita neoplastica. La sindrome metabolica poggia su una predisposizione genetica, ma al suo sviluppo contribuiscono in maniera chiara stili di vita basati su scarsa attività fisica e diete ipercaloriche, ricche di grassi e carboidrati semplici. Ne consegue che agendo su questi fattori di rischio modificabili attraverso una regolare attività fisica quotidiana abbinata a una dieta equilibrata (tipo mediterranea), si potrebbe ridurre il rischio di sviluppo di carcinoma mammario¹ migliorando l'assetto metabolico e ormonale della donna.
- **Pregressa radioterapia** (a livello toracico e specialmente se prima dei 30 anni d'età).
- **Precedenti displasie o neoplasie mammarie.**

- **Familiarità ed ereditarietà:** anche se la maggior parte di carcinomi mammari sono forme sporadiche, il 5%-7% risulta essere legato a fattori ereditari, 1/4 dei quali determinati dalla mutazione di due geni, BRCA 1 e/o BRCA 2. Nelle donne portatrici di mutazioni del gene BRCA 1 il rischio di ammalarsi nel corso della vita di carcinoma mammario è pari al 65% e nelle donne con mutazioni del gene BRCA 2 pari al 40%.²

Incidenza

Si stima che nel 2017 verranno diagnosticati in Italia circa 50.000 nuovi casi di carcinomi della mammella femminile. Non considerando i carcinomi cutanei, il carcinoma mammario è la neoplasia più diagnosticata nelle donne, in cui circa un tumore maligno ogni tre (28%) è un tumore mammario.^{Tabella 5-6} Considerando le frequenze nelle varie fasce d'età, i tumori della mammella rappresentano il tumore più frequentemente diagnosticato tra le donne sia nella fascia d'età 0-49 anni (41%), sia nella classe d'età 50-69 anni (35%), sia in quella più anziana +70 anni (22%).^{Tabella 7}

Il trend di incidenza del tumore della mammella in Italia appare in leggero aumento (+0,9% per anno) mentre continua a calare, in maniera significativa, la mortalità (-2,2% per anno). Analizzando le fasce di età più giovani, si osserva che nella fascia di età 35-44 l'incidenza appare stabile, ma qui la mortalità cala (-2,2% per anno). L'ampliamento della popolazione target dello screening mammografico in alcune regioni (tra cui Emilia-Romagna e Piemonte), rende ragione dell'aumento significativo dell'incidenza nella classe di età 45-49, dove peraltro la mortalità si abbassa dell'1,6%. Nella fascia di età oggetto di screening sul territorio nazionale (50-69 anni), l'incidenza è stabile e la mortalità cala dell'1,8%. Nelle ultrasessantenni si osserva un aumento dell'incidenza dell'1,4% e una stabilità della mortalità.^{Tabella 23, Figura 18A}

La malattia presenta un'ampia variabilità geografica, con tassi più alti, fino a 10 volte, nei Paesi economicamente più avanzati. L'incidenza del carcinoma mammario ha presentato una flessione in molte aree del mondo intorno al Duemila. La significativa riduzione di incidenza osservata negli USA nel 2003 nelle donne con età ≥ 50 anni, e prevalentemente per i tumori ormonoresponsivi, è stata messa in relazione alla riduzione di prescrizioni di terapia ormonale sostitutiva in menopausa³ dopo la pubblicazione dei risultati dello studio WHI⁴ (che avevano evidenziato un'aumentata incidenza di tumori invasivi mammari e di malattie cardiovascolari con l'uso di una terapia ormonale contenente estrogeni). In Italia tale iniziale riduzione di incidenza, considerando la minore diffusione della terapia ormonale sostitutiva tra le donne in menopausa, viene principalmente riferita all'effetto di saturazione dell'incidenza determinata dai primi round dei programmi di screening mammografico,⁵ che nella seconda metà degli anni '90 hanno interessato ampie aree del Paese. Le differenze tra macro-aree osservate nel periodo 2008-2013,^{Tabella 24-25} che confermano una maggiore incidenza al Nord (162,2 casi/100.000 donne) rispetto al Centro (143,2 casi/100.000 donne) e al Sud-Isole (124,5 casi/100.000 donne), esprimono la somma dei diversi fattori in gioco, dalla diversa diffusione dello screening mammografico alle disomogeneità nella presenza dei fattori di rischio precedentemente indicati.

Mortalità

Anche per il 2014 il carcinoma mammario ha rappresentato la prima causa di morte per tumore nelle donne, con 12.201 decessi (fonte ISTAT).⁶ È la prima causa di morte nelle diverse età della vita, rappresentando il 30% delle cause di morte oncologica prima dei 50 anni, il 22% tra i 50 e i 69 anni e il 15% dopo i 70 anni.^{Tabella 10} Si osserva una continua

tendenza alla diminuzione della mortalità per carcinoma mammario (-2,2%/anno), attribuibile alla maggiore diffusione dei programmi di diagnosi precoce e quindi all'anticipazione diagnostica e anche ai progressi terapeutici.^{Tabella 23, Figura 18A} Le differenze di mortalità osservate tra le diverse macro-aree italiane^{Tabella 26-27} sono abbastanza limitate, con un tasso standard di 37,6 casi ogni 100.000 al Nord, 31,8 casi al Centro e 34,1 casi al Sud-Isole.

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni delle donne con tumore della mammella in Italia è pari all'87%. Non presenta eterogeneità elevata tra fasce di età: la sopravvivenza a 5 anni è pari al 91% nelle donne giovani (15-44 anni), 92% tra le donne in età 45-54 anni, 91% tra le donne in età 55-64, 89% tra le donne in età 65-74 anni, leggermente inferiore, 79%, tra le donne anziane (75+).^{Tabella 19-20}

Si evidenziano livelli leggermente inferiori nel Meridione: Nord Italia (87-88%), Centro (87%) e Sud (85%).^{Tabella 28} La sopravvivenza dopo 10 anni dalla diagnosi è pari all'80%.

Prevalenza

Complessivamente in Italia vivono 767.000 donne che hanno avuto una diagnosi di carcinoma mammario, pari al 43% di tutte le donne che convivono con una pregressa diagnosi di tumore e pari al 23% di tutti i casi prevalenti (uomini e donne). Tra queste donne, la diagnosi è stata formulata da meno di 2 anni nel 15% dei casi, tra 2 e 5 anni nel 20%, tra 5 e 10 anni nel 26%, oltre i 10 anni nel 40%. La proporzione di questa casistica è maggiore nelle donne con età oltre i 75 anni (5.455 persone ogni 100.000 abitanti, il 17% in più della classe 60-74 e oltre il doppio rispetto alle 45-59enni) e nel Nord Italia (2.495/100.000 nel Nord-Ovest, 2.332/100.000 nel Nord-Est, 1.749/100.000 nel Centro e 1.356/100.000 nel Sud-Isole).^{Tabella 29}

Diagnosi precoce

Nelle donne senza segni e/o sintomi di tumore mammario, una diagnosi precoce di carcinoma mammario in uno stadio iniziale di malattia, quando il trattamento può essere più efficace e molto elevata la possibilità di ottenere guarigioni, può essere ottenuta con una Rx-mammografia. Numerosi studi hanno dimostrato come lo screening mammografico possa ridurre la mortalità da carcinoma mammario e aumentare le opzioni terapeutiche. La diffusione su larga scala in Italia dalla seconda metà degli anni '90 dei programmi di screening mammografico con aumento del numero di diagnosi di forme in stadio iniziale ha contribuito, unitamente ai progressi terapeutici e alla diffusione della terapia sistemica adiuvante,⁷ alla costante riduzione della mortalità per carcinoma mammario⁸ rilevata in Italia dalla fine degli anni '80^{Tabella 19, Figura 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.

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.

- 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 pretrattate con chemioterapia adiuvante e può essere presa in considerazione nelle donne non pretrattate con chemioterapia, ma le evidenze di beneficio sono in tal caso

meno solide, unite a un rischio aumentato di vampate di calore, disordini dell'umore, osteoporosi e fratture.^{13,14} Continuare il tamoxifene dopo i 5 anni può essere preso in considerazione in situazioni specifiche (ATLAS,¹⁵ aTTom¹⁶).

Nelle donne in postmenopausa gli inibitori dell'aromatasi sono considerati i farmaci di prima scelta¹⁷ come monoterapia per 5 anni oppure in sequenza, dopo 2-3 anni di tamoxifene, per 5 anni complessivi di terapia ormonale. Nelle donne in postmenopausa che hanno completato 5 anni di tamoxifene adiuvante, continuare la terapia ormonale con altri 5 anni di letrozolo determina un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da malattia, nelle donne con linfonodi ascellari sia negativi sia positivi alla diagnosi^{18,19} e un vantaggio in riduzione del rischio di morte nelle donne con linfonodi ascellari positivi. Il trattamento con 5 anni di letrozolo dopo 5 anni di tamoxifene adiuvante è risultato vantaggioso sia nelle donne in postmenopausa sia nelle donne in premenopausa alla diagnosi.²⁰

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

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

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

- nella strategia terapeutica delle forme localmente avanzate inoperabili (stadio II-IB-IIIC) e del carcinoma infiammatorio (cui seguirà, ove possibile, la chirurgia e/o la radioterapia);
- nei tumori operabili (stadio I-II-IIIA), ma candidati a mastectomia, al fine di aumentare le possibilità di chirurgia conservativa nei casi in cui non risulti effettuabile alla diagnosi;
- in generale qualsiasi regime chemioterapico che si sia dimostrato efficace in terapia adiuvante è anche utilizzabile come chemioterapia primaria. Le pazienti HER2-positivo devono ricevere il trastuzumab in terapia neoadiuvante associato alla chemioterapia e la durata del trastuzumab è complessivamente di 52 settimane (tra pre- e post-terapia locale).

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

• **Trattamento della malattia metastatica.** Grazie ai progressi diagnostico/terapeutici, alla disponibilità di nuovi farmaci antitumorali e migliori terapie di supporto, alla migliore integrazione delle terapie sistemiche con le terapie locali, la sopravvivenza mediana globale nella malattia metastatica è pari a 43-50 mesi nelle forme HER2-positiv^{23,24} e a 30-45 mesi nelle forme HER2-negative con recettori ormonali positivi.²³⁻²⁵ La scelta del trattamento sistemico richiede un'attenta valutazione dei parametri biologici e delle caratteristiche del tumore, oltre che della situazione psico-fisica della donna:

- L'*ormonoterapia* trova indicazione nei tumori con recettori ormonali positivi, in presenza di una malattia indolente: tamoxifene+LHRH in premenopausa; inibitori dell'aromatasi o fulvestrant in postmenopausa. In postmenopausa, altre opzioni terapeutiche possono essere rappresentate da associazione di un antiaromatasi a palbocicib (un inibitore delle cicline CD4/6, in classe C non negoziata-Cnn al momento della stesura di questo capitolo), in prima linea, in considerazione dei dati di sopravvivenza libera da progressione ottenibili (circa 25 mesi vs 14 mesi con solo antiaromatasi);²⁶ associazione di everolimus ad exemestane, dopo progressione di malattia durante o dopo una terapia con antiaromatasi non steroidei (anastrozolo o letrozolo), in considerazione del vantaggio in sopravvivenza libera da progressione²⁵ dimostrato.
- 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):^{27,28} il trattamento va continuato sino a progressione di malattia. Alla progressione, il mantenimento del blocco di HER2 è al momento la strategia migliore.
- Nelle pazienti metastatiche, la combinazione di due anticorpi monoclonali (trastuzumab e pertuzumab) associata a docetaxel e somministrata come prima linea di terapia permette di ottenere sopravvivenze libere da progressione e globali significativamente più lunghe rispetto al solo trastuzumab e docetaxel (come evidenziato nello studio CLEOPATRA,²⁴ 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.²⁶
- Nelle pazienti con malattia HER2-positiva in ripresa durante trastuzumab adiuvante o entro 6 mesi dal termine del trastuzumab adiuvante, è indicato un trattamento

con T-DM1, che ha evidenziato nello studio EMILIA²⁹ un vantaggio statisticamente significativo in sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale rispetto a lapatinib e capecitabina.

- Nelle pazienti con metastasi ossee è indicato un trattamento con bifosfonati o con denosumab;³⁰ 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 calendar 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. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:436-46.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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, 2 x 2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385:1863-72.
22. 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.
23. Bonotto M, Gerratana L, Poletto E, et al. Measures of outcome in metastatic breast cancer: insights from a real-world scenario. *Oncologist* 2014; 19:608-15.

24. 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.
25. 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.
26. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375 (20):1925-36.
27. 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.
28. 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.
29. Johnston S, Pippet 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.
30. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367:1783-91.
31. 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

MELANOMA	
Incidenza	Nel 2017 in Italia sono attesi circa 14.000 nuovi casi di melanoma della cute, 7.300 tra gli uomini e 6.700 tra le donne (3% 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 2014 sono stati 2.018 i decessi per melanoma cutaneo (1.245 uomini e 773 donne) in Italia pari all'1% dei decessi per tumore in entrambi i sessi, con una frequenza leggermente più elevata nelle fasce giovani della popolazione sia maschile (4%) che femminile (3%).
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni dei melanomi cutanei in Italia è pari all'87%. Esiste un forte gradiente per età: la sopravvivenza a 5 anni passa dal 93,55% registrato nei pazienti giovani (15-44 anni) al 73% dei pazienti anziani (75+).
Sopravvivenza a 10 anni	La sopravvivenza a 10 anni è pari all'86%.
Fattori di rischio	<p>Fattori genetici: Storia familiare di melanoma Anamnesi personale per melanoma e carcinomi cutanei Presenza mutazione ereditaria del gene CDKN2A</p> <p>Fattori fenotipici: Fototipo cutaneo chiaro Elevato numero totale di nevi e presenza di nevi atipici Nevo melanocitico congenito largo (>20 cm)</p> <p>Fattori ambientali: Esposizione a raggi UV (eritemi solari ripetuti soprattutto nel corso dell'età infantile; esposizione a lampade abbronzanti in età <30 anni).</p>
Diagnosi	Leggere il paragrafo sottostante. Per ulteriori approfondimenti consultare Linea Guida AIOM nel sito www.aiom.it
Trattamento	Leggere il paragrafo sottostante. Per ulteriori approfondimenti consultare Linea 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 pro-

cedura diffusa nei confronti di diverse patologie (tubercolosi, acne, rachitismo). Al contrario, alcune vaccinazioni (antitubercolare, antivaaiolosa) così come alcune malattie infettive contratte in giovane età hanno mostrato un ruolo protettivo nei confronti del melanoma.¹⁴

L'alimentazione potrebbe rivelarsi utile al fine della prevenzione del melanoma. Infatti, molti agenti anti-ossidanti in fase di sperimentazione per la prevenzione del melanoma sono derivati alimentari: i licopeni, composto che si trova principalmente nei pomodori, i sulforafani, una piccola molecola isolata dai fiori di broccoli, e gli estratti del tè verde.¹⁵ Interessanti sono i dati relativi alla correlazione tra il consumo di caffè e la riduzione del rischio di melanoma,¹⁶ come pure, al contrario, tra un eccessivo consumo di agrumi¹⁷ e il consumo di vino bianco¹⁸ con l'aumentato rischio di contrarre un melanoma.

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

Incidenza

Nel 2017 in Italia sono attesi circa 14.000 nuovi casi di melanoma della cute, 7.300 tra gli uomini e 6.700 tra le donne (3% di tutti i tumori in entrambi i sessi).^{Tabella 5-6} Per quanto riguarda le fasce di età, il melanoma rappresenta il 9% dei tumori giovanili negli uomini (seconda neoplasia più frequente), il 3% e il 2% nelle fasce di età 50-69 e 70+. Nelle donne rappresenta il 7% dei tumori giovanili (terza neoplasia più frequente), il 3% e il 2% nelle fasce di età 50-69 e 70+.^{Tabella 7} Il rischio di sviluppare un melanoma cutaneo è elevato sia negli uomini (1 su 63) sia nelle donne (1 su 81): negli uomini il rischio è più basso nei giovani mentre nelle donne il rischio si mantiene costante in tutte e tre le fasce di età.^{Tabella 4 e 14}

Il trend di incidenza appare in aumento, statisticamente significativo, sia negli uomini (+4,4% per anno) sia nelle donne (+3,0% per anno).^{Tabella 23, Figure 16 A-B}

L'incidenza mostra tassi più elevati nel Centro-Nord sia negli uomini sia nelle donne: nelle Regioni del Sud l'incidenza è molto più bassa (-48% negli uomini e -45% nelle donne).^{Tabella 24-25}

Mortalità

Nel 2014 sono stati 2.018 i decessi per melanoma cutaneo (1.245 uomini e 773 donne) in Italia.^{Tabella 8} pari all'1% dei decessi per tumore in entrambi i sessi, con una frequenza leggermente più elevata nelle fasce giovani della popolazione sia maschile (4%) sia femminile (3%).

Il rischio di morire è pari a 1 caso su 294 negli uomini e 1 su 535 nelle donne.^{Tabella 11} Il trend di mortalità del melanoma cutaneo appare in aumento, statisticamente significativo, negli uomini (+3,9% per anno), mentre presenta una diminuzione, statisticamente significativa, nelle donne (-3,7%).^{Tabella 23, Figure 16A-B} Come per l'incidenza, la mortalità mostra tassi più elevati nel Centro-Nord sia negli uomini sia nelle donne: nelle Regioni del Sud l'incidenza è molto più bassa (-24% negli uomini e -17% nelle donne).^{Tabella 26-27}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni per i melanomi cutanei in Italia è pari all'86,78%.^{Tabella 18-19} Esiste un forte gradiente per età: la sopravvivenza a 5 anni passa dal 93,55% registrata nei pazienti giovani (15-44 anni) al 73% dei pazienti anziani (75+).^{Tabella 20}

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

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

La sopravvivenza a 5 anni è pari all'86%.

Prevalenza

In Italia i pazienti con diagnosi di melanoma cutaneo sono 147.000 (67.000 uomini e 80.000 donne).

La prevalenza completa mostra valori più elevati al Centro-Nord rispetto alle Regioni del Sud Italia.^{Tabella 29}

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).

la), 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

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-I-IC) o in caso di positività metastatica dei linfonodi (stadio III).²⁷ 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)].²⁸ Mentre i risultati dello studio sul trattamento adiuvante con vaccino peptidico MAGE-A3 sono risultati negativi, quelli relativi all'uso di ipilimumab nel trattamento adiuvante del melanoma III stadio sono stati molto interessanti. Infatti, i pazienti arruolati nel braccio di trattamento con ipilimumab hanno mostrato un miglioramento della sopravvivenza totale (OS) rispetto al braccio con placebo con una riduzione del rischio di morte del 28% (HR 0,72; 95% CI 0,58-0,88; $p = 0,001$). Inoltre, nel braccio di trattamento con ipilimumab a 5 anni era vivo il 65% dei pazienti arruolati, mentre nel braccio di controllo con placebo solo il 54%. Tuttavia, il trattamento ha evidenziato una tossicità importante con il 54,1% di eventi avversi di grado 3-4 (con 5 morti farmaco-correlate) e il 48% dei pazienti che ha sospeso il trattamento per tossicità.²⁹ Sono ancora in fase di sperimentazione il vemurafenib e la combinazione dabrafenib/trametinib (nei pazienti con mutazione del gene BRAF). Sono attualmente in corso altri due studi di immunoterapia adiuvante: il primo confronta il nivolumab con l'ipilimumab al dosaggio di 10 mg/kg (potranno essere arruolati pazienti ad alto rischio; IIB-C e IV NED), il secondo confronta il pembrolizumab al placebo (possono essere arruolati tutti gli stadi III). Nei prossimi anni i risultati definitivi di queste sperimentazioni potrebbero modificare lo standard del trattamento adiuvante del melanoma.

Nel IV stadio, la chirurgia deve essere proposta solo in caso di intervento radicale e può essere riservata come opzione terapeutica di scelta in pazienti che hanno un singolo secondarismo viscerale o una malattia oligometastatica (coinvolgimento di 1 o 2 soli organi) in particolare a livello dei tessuti molli e/o linfonodi distanti; in questi casi è stato evidenziato un vantaggio in termini di sopravvivenza globale.³⁰

Con l'avvento dei nuovi agenti immunoterapici (ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab)³¹⁻³³ e target (quali il vemurafenib,³⁴ il dabrafenib,³⁵ il trametinib³⁶ e il cobimetinib³⁷) 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 MEK³⁸ (nei mutati in NRAS) e quelli di cKIT.³⁹ Dopo i risultati positivi dello studio di fase III NEMO,⁴⁰ che ha confrontato l'attività del binimetinib (un inibitore di MEK) con la dacarbazina nella popolazione con melanoma avanzato mutata nel gene NRAS, sarà molto probabile nel prossimo futuro (dopo approvazione degli enti regolatori) l'utilizzo di tale farmaco in questo gruppo di pazienti.

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/trametinib⁴¹ e vemurafenib/cobimetinib³⁷) 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.⁴² 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 non è stata ancora approvata dagli enti regolatori FDA ed EMA.

Gli inibitori di MEK, al momento, sono utilizzati nel trattamento dei pazienti con mutazioni del gene NRAS solo in studi clinici sperimentali. Da menzionare, come accennato in precedenza, sono 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.⁴⁰ Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario, la PFS (2,8 mesi vs 1,5 mesi; HR 0,62, p <0,001). Da segnalare il miglior risultato ottenuto nel sottogruppo di pazienti pretrattati con immunoterapia (PFS 5,5 mesi vs 1,6 mesi). Sulla scorta di questi dati, con la possibile approvazione da parte degli enti regolatori, il binimetinib potrebbe essere utilizzato nella pratica clinica. I risultati ottenuti ne consiglierebbero l'uso nei pazienti NRAS mutati dopo fallimento dell'immunoterapia.

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

Il trattamento della malattia avanzata con ipilimumab,³¹ 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.⁴³ L'ipilimumab rappresenta un farmaco innovativo per il particolare meccanismo d'azione e per la peculiarità di prolungare la sopravvivenza con scarsi effetti sulla PFS. Il meccanismo d'azione immunologico, infatti, è responsabile di apparenti progressioni che successivamente si traducono in risposte o stabilizzazioni durature di malattia. Per tale motivo, in seguito a trattamento con ipilimumab, è necessaria una valutazione strumentale a 16 settimane con una conferma di eventuale progressione dopo 4 settimane dall'ultima valutazione strumentale. Attualmente l'ipilimumab è approvato in Italia nel trattamento del melanoma avanzato in prima e seconda linea.

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

confrontato il pembrolizumab con due diverse schedule di trattamento (10 mg/kg ogni 2 o 3 settimane) con l'ipilimumab nei pazienti ipilimumab naive.^{44,45} Il pembrolizumab ha dimostrato una superiorità in termini di risposte, PFS e OS (HR per pembrolizumab ogni 2 settimane 0,68; 95% CI 0,53-0,87; $p = 0,00085$; HR per pembrolizumab ogni 3 settimane 0,68; 95% CI 0,53-0,86; $p = 0,00083$) rispetto all'ipilimumab.

Anche nello studio randomizzato CheckMate 067, studio di fase III che ha confrontato la combinazione ipilimumab/nivolumab e il nivolumab in monoterapia all'ipilimumab in monoterapia, il nivolumab ha mostrato un vantaggio rispetto all'ipilimumab in termini di risposte (47,3% vs 19%) e PFS (6,9 mesi vs 2,9 mesi; HR 0,57 $p < 0,0001$).⁴⁶ Da menzionare anche lo studio CheckMate 066, studio randomizzato di fase III nel trattamento di prima linea dei pazienti BRAF *wild type* che ha confrontato il nivolumab alla dacarbazina, dove il nivolumab ha mostrato una superiorità rispetto al braccio di controllo con la dacarbazina in termini di PFS e OS (HR 0,43; 95% CI 0,33-0,57; $p < 0,001$) e con il 70,7% di pazienti vivi a 1 anno e il 57,7% vivi a 2 anni;^{47,48} 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;⁴⁹ 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.⁵⁰

Il nivolumab è stato approvato dall'AIFA per il trattamento del melanoma avanzato (non reseccabile 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 reseccabile o metastatico). Questa approvazione è scaturita dai risultati ottenuti nello studio CheckMate 067,⁴⁶ dove la combinazione ipilimumab/nivolumab ha mostrato risposte obiettive e PFS superiore all'ipilimumab in monoterapia (ORR 57,6% vs 19%; PFS 11,5 mesi vs 2,9 mesi; HR 0,42, $p < 0,0001$). Recentemente sono stati riportati i dati aggiornati con un follow-up mediano di circa 30 mesi.⁵¹ La combinazione ipilimumab/nivolumab ha confermato risposte obiettive e PFS superiore all'ipilimumab in monoterapia (ORR 58,9% vs 19%; PFS 11,7 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 20 mesi per l'ipilimumab (HR 0,55, $p < 0,0001$).

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 (58,9% vs 44,6%) e una migliore PFS (11,7 mesi vs 6,9 mesi) rispetto al nivolumab da solo. La mediana di OS non è stata ancora raggiunta per entrambi i trattamenti (HR esploratorio 0,88) mentre la percentuale di pazienti vivi a 1 e 2 anni è stata per la combinazione e per il nivolumab monoterapia rispettivamente del

73% vs il 74% e del 64% vs il 59%. La combinazione ipilimumab/nivolumab non è stata ancora approvata dall'AIFA.

Il ruolo della chemioterapia è stato stravolto dall'avvento di questi nuovi farmaci. Infatti, al momento la chemioterapia trova indicazione nei casi in cui l'immunoterapia e la *target therapy* sono risultate inefficaci. Fino a qualche anno fa, il trattamento medico con dacarbazina in monochemioterapia era considerato un trattamento standard e impiegato come braccio di controllo in tutti gli studi verso nuovi farmaci o combinazione di chemioterapici.⁵² Oltre alla dacarbazina, altri agenti chemioterapici quali la fotemustina e la temozolamide avevano dimostrato un'attività nei confronti del melanoma quando impiegati in monochemioterapia.⁵³ 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,^{54,55} ma non hanno dimostrato differenze in termini di sopravvivenza globale dei pazienti, rispetto al trattamento con dacarbazina.⁵⁶ 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.⁵⁴⁻⁶⁰ 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.⁶¹

In caso di pazienti mutati in NRAS o c-KIT, il trattamento con nivolumab o pembrolizumab rappresenta l'indicazione di prima linea,⁴⁴⁻⁴⁸ mentre l'ipilimumab può essere utilizzato in seconda linea.⁶² Nei pazienti mutati in NRAS, dopo i risultati dello studio NEMO sopra evidenziati, il binimetinib (qualora fosse approvato dagli enti regolatori) potrebbe essere un'ulteriore opportunità per questi pazienti, dopo fallimento dell'immunoterapia. Da considerare anche la possibilità dell'inserimento in un trial clinico con inibitori specifici (se presente). Anche l'uso di inibitori di cKIT off label 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 ipilimumab⁶³ rappresenta il trattamento di scelta. Anche in questo caso la chemioterapia (fotemustina, dacarbazina) può essere utilizzata in caso di fallimento dell'immunoterapia.

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

Bibliografia

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
2. Armstrong BK, Krickler A. How much melanoma is caused by sun exposure? *Melanoma Res* 1993; 3: 395-401.
3. Aitken J, Welch J, Duffy D, et al. CDKN2A variants in a population-based sample of Queensland families with melanoma. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 446-52.
4. Gudbjartsson DF, Sulem P, Stacey SN, et al. ASIP and TYR pigmentation variants associated with cutaneous melanoma and basal cell carcinoma. *Nat Genet* 2008; 40: 886-91.

5. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005; 353: 2135-47.
6. Vainio H, Miller AB, Bianchini F. An international evaluation of the cancer-preventive potential of sunscreens. *Int J Cancer* 2000; 88: 838-42.
7. Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol* 2011; 29 (3):257-63.
8. Gallagher RP, Spinelli JJ, Lee TK. Tanning beds, sunlamps, and risk of cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:562-6.
9. International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: a systematic review. *Int J Cancer* 2007; 120:1116-22.
10. Lazovich D, Vogel RI, Berwick M, et al. Indoor tanning and risk of melanoma: a case-control study in a highly exposed population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19:1557-68.
11. El Ghissassi F, Baan R, Straif K, et al. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens-part D: radiation. *Lancet Oncol* 2009; 10:751-2.
12. Green A, McCredie M, Mackie R, et al. A case-control study of melanomas of the soles and palms (Australia and Scotland). *Cancer Causes Control* 1999; 10:21-5.
13. Slaper H, Velders GJ, Daniel JS, et al. Estimates of ozone depletion and skin cancer incidence to examine the Vienna Convention achievements. *Nature* 1996; 384:256-8.
14. Krone B, Kolmel KF, Grange JM, et al. Impact of vaccinations and infectious diseases on the risk of melanoma evaluation of an EORTC case-control study. *Eur J Cancer* 2003; 39:2372-8.
15. Cassidy PB, Grossman D, Leachman S. Melanoma prevention. In: *Emerging Therapeutics for Melanoma*. Edited by Marincola FM, Ascierto PA, Kirkwood JM. London, Future Medicine Ltd 2012:30-42.
16. Lofffield E, Freedman ND, Graubard BI, et al. Coffee drinking and cutaneous melanoma risk in the NIH-AARP diet and health study. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107 (2). pii: dju421. doi:10.1093/jnci/dju421
17. Wu S, Han J, Feskanich D, et al. Citrus Consumption and Risk of Cutaneous Malignant Melanoma. *J Clin Oncol* 2015; 33:2500-8.
18. Rivera A, Nan H, Li T, et al. Alcohol intake and risk of incident melanoma: a pooled analysis of three prospective studies in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25:1550-8.
19. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasain A (Eds.): *World Health Organization. Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours*. IARC Press, Lyon, 2006.
20. AIOM AIRTUM. *I numeri del cancro in Italia 2015*. Intermedia Editore, Brescia, 2015.
21. AIRTUM Working Group. *Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. Italian cancer figures, report 2014: Prevalence and cure of cancer in Italy. Epidemiol Prev* 2014; 38 (6 Suppl. 1):1-144.
22. Healsmith MF, Bourke JF, Osborne JE, et al. An evaluation of the revised seven-point checklist for the early diagnosis of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1994; 130:48-50.
23. Fitzpatrick TB, Rhodes AR, Sober AJ, et al. Primary malignant melanoma of the skin : the call for action to identify persons at risk; to discover precursor lesions; to detect early melanomas. *Pigment Cell* 1988; 9:110-7.
24. Duff CG, Melsom D, Rigby HS, et al. A 6 year prospective analysis of the diagnosis of malignant melanoma in pigmented-lesion clinic: even the experts miss malignant melanoma, but not often. *Br J Plas Surg* 2001; 54:317-21.
25. Linee guida dell'oncologia italiana. Melanoma. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) 2016. www.aiom.it
26. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th Edition 2017. Eds Springer.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.

37. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371:1867-76.
38. 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.
39. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA* 2011; 305:2327-34.
40. 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. pii: S1470-2045(17)30180-8. doi:10.1016/S1470-2045(17)30180-8.
41. 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.
42. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Results of CO-LUMBUS Part 1: a phase 3 trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) versus vemurafenib (VEM) or ENCO in BRAF-mutant melanoma. Presented at the Society for Melanoma Research 2016 Congress, November 6-9, 2016, Boston, MA, USA.
43. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2015 [Epub ahead of print].
44. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. KEYNOTE-006 Investigators. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015 [Epub ahead of print].
45. 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].
46. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373:23-34.
47. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372:320-30.
48. Atkinson V, Ascierto PA, Long GV, et al. Two-year survival and safety update in patients with treatment-naïve advanced melanoma (MEL) receiving nivolumab or dacarbazine in CheckMate 066. Presented at the Society for Melanoma Research 2015 International Congress; November 18-21, 2015; San Francisco, CA.
49. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:375-84.
50. 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.
51. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival results from a phase III trial of nivolumab combined with ipilimumab in treatment-naïve patients with advanced melanoma (CheckMate-067): In: Proceedings from the 2017 American Association for Cancer Research Annual Meeting; April 2 to 5, 2017; Washington DC, Abstract CT075.
52. Serrone L, Zeuli M, Segal FM, et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000; 19:21-34.
53. Bajetta E, Del Vecchio M, Bernard-Marty C, et al. Metastatic melanoma: chemotherapy. *Semin Oncol* 2002; 29:427-45.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. Maio M, Danielli R, Chiarion-Sileni V, et al. Efficacy and safety of ipilimumab in patients with pretreated, uveal melanoma: experience from Italian clinics participating in the European Expanded Access Programme (EAP) [Abstract]. *Ann Oncol* 2013; 24 (11):2911-5.

Mesotelioma

SILVIA NOVELLO¹, ENRICA CAPELLETTO² E AIRTUM WORKING GROUP

¹Dipartimento di Oncologia presso Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Luigi Gonzaga di Orbassano (TO)

silvia.novello@unito.it

²SSD Oncologia Toracica presso Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Luigi Gonzaga di Orbassano (TO)

enrica.cappelletto@gmail.com

MESOTELIOMA	
Incidenza	1.900 nuovi casi di mesotelioma (1.500 in soggetti di sesso maschile e 400 nei soggetti di sesso femminile, pari a 1% e 0,3% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente).
Mortalità	È responsabile del 4% dei decessi oncologici in entrambi i sessi e rappresenta l'ottava causa di morte sia negli uomini sia nelle donne.
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni è pari al 9%.
Sopravvivenza a 10 anni	Dato non disponibile.
Fattori di rischio	L'esposizione lavorativa ed ambientale all'asbesto è il principale fattore di rischio.
Diagnosi	Leggere il paragrafo sottostante. Per ulteriori approfondimenti consultare Linea Guida AIOM nel sito www.aiom.it
Trattamento	Leggere il paragrafo sottostante. Per ulteriori approfondimenti consultare Linea Guida AIOM nel sito www.aiom.it

Fattori di rischio

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

Il fattore di rischio principale del MM - come descritto anche in un capitolo specifico del presente volume - 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;² è descritto un maggiore potere cancerogeno degli anfiboli rispetto al crisotilo, anche se il dato non è del tutto confermato. L'asbesto risulta inoltre implicato anche nella genesi del carcinoma polmonare e di alcune pneumoconiosi (asbestosi).

Il ruolo dell'asbesto nella cancerogenesi del MM è noto da oltre 50 anni³ e la quota di MM attribuibile all'asbesto 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 maggiore livello di rischio, se si considera che il tempo di latenza tra esposizione e diagnosi del MM può raggiungere i 40-50 anni.⁴ La persistenza delle fibre di asbesto nei mesoteli è influenzata dal tipo di fibre e dai processi biologici di eliminazione.⁵

Il meccanismo cancerogenetico delle fibre di asbesto è legato alle loro dimensioni, che consentono di raggiungere bronchioli terminali e alveoli, alle loro proprietà fisiche e alla loro persistenza nell'organismo. La patogenesi, non ancora del tutto chiarita, è correlata (soprattutto per le fibre più lunghe di 5 µm e di spessore inferiore a 0,1 µm, che non

possono essere fagocitate) al rilascio da parte dei macrofagi di specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto, che hanno proprietà mutagene del DNA, con stimolazione autocrina derivante dall'attivazione di oncogeni (MET, EGFR, PDGF, IGF-1, VEGF),⁶ inattivazione di geni oncosoppressori (BAP1)⁷ e resistenza all'apoptosi.⁸

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

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

Incidenza

Nel 2017 sono attesi circa 1.900 nuovi casi di mesotelioma, 1.500 in soggetti di sesso maschile e 400 nei soggetti di sesso femminile (1% e 0,3% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente).^{Tabella 5}

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

Il rischio di sviluppare un mesotelioma è più elevato negli uomini (1 su 232) che nelle donne (1 su 773): in entrambi i sessi il rischio aumenta drasticamente all'aumentare dell'età.^{Tabelle 4 e 14}

Il trend di incidenza dei mesoteliomi appare in aumento, in modo statisticamente significativo, negli uomini (+3,2% per anno) e stabile nelle donne.^{Tabella 23, Figure 17A-B}

L'incidenza mostra, per entrambi i sessi, tassi più elevati al Nord (5,2 e 1,6 per 100.000), cui segue il Sud (3,2 e 0,7 per 100.000) e poi il Centro (2,9 e 0,5 per 100.000).^{Tabelle 24-25}

Sopravvivenza

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

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

Prevalenza

In Italia i pazienti con diagnosi di mesotelioma sono 2.732. Il tasso di prevalenza è un po' più alto al Nord rispetto al Sud.^{Tabella 29} In appena il 22% dei casi prevalenti la diagnosi è stata effettuata da oltre 5 anni. La proporzione maggiore di casi prevalenti si osserva nella fascia di età superiore ai 60 anni (15/100.000).¹⁹

Diagnosi

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

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

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

Terapia

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

L'intervento di pleurectomia (decorticazione) ha solitamente un intento 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.

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

Il trattamento citotossico combinato è la terapia di elezione per i pazienti affetti da MM e la doppietta con cisplatino e un antifolato rimane l'approccio di elezione in prima linea terapeutica. Due studi randomizzati hanno evidenziato un rilevante vantaggio in sopravvivenza per la combinazione contenente cisplatino e un antifolato (raltitrexed o

pemetrexed), rispetto al solo derivato del platino.^{20,21} Entrambe le associazioni hanno inoltre dimostrato un miglioramento in termini di qualità di vita e controllo dei sintomi (dispnea, dolore, fatica e tosse).

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

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

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

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

La seconda linea di trattamento non prevede ad oggi uno standard di cura, in quanto nessuno studio randomizzato ha mai evidenziato un vantaggio significativo rispetto alla sola terapia di supporto.

Nei pazienti con un rapido peggioramento delle condizioni generali o con importanti comorbidità, soprattutto se scarsamente responsivi alla prima linea di trattamento, l'indicazione alla sola terapia di supporto è da considerarsi di elezione, mentre per gli altri pazienti può essere indicato un trattamento con monochemioterapia (gemcitabina o vinorelbina).^{17,25}

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

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

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

A dispetto di una dimostrata attività di farmaci a bersaglio molecolare sui modelli preclinici e animali, nessuno di questi trova ad oggi un'indicazione terapeutica nella pratica clinica. Nonostante gli elevati livelli di espressione di EGFR, tutti gli studi fino ad ora condotti con l'impiego di EGFR inibitori si sono rivelati negativi, verosimilmente per la pressoché completa assenza di mutazioni attivanti per questo recettore nelle cellule di MM. Sono in corso ulteriori valutazioni sull'impiego di farmaci ad azione antiangiogenetica (nintedanib) in aggiunta a cisplatino/pemetrexed nel trattamento di prima linea del MM. 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).^{29,30}

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

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

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

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

primario (sopravvivenza mediana pari a 7,7 mesi versus 7,3, HR 0,92 [95% 2-sided CI 0,76-1,12]).³⁴

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

Bibliografia

- Crocetti E, AIRTUM WG. Italy, the seven tumors with the worst prognosis. *Epidemiol Prev* 2009; 33:1-2.
- International Agency for research on cancer. A review of human carcinogens: metals, arsenic, dusts and fibres. IARC, Lyon, 2012 (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 100C).
- Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Brit J Ind Med* 1955; 12:81-6.
- 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.
- 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.
- Shukuya T, Serizawa M, Watanabe M, et al. Identification of actionable mutations in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2014; 86:35-40.
- 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.
- 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.
- Goodman JE, Nascarella MA, Valberg PA. Ionizing radiation: a risk factor for mesothelioma. *Cancer Causes Control* 2009; 20:1237-54.
- 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.
- 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.
- Cadby G, Mukherjee S, Musk AW, et al. A genome-wide association study for malignant mesothelioma risk. *Lung Cancer* 2013; 82:1-8.
- Legge 27 marzo 1992 n. 257 e successive modifiche (www.camera.it/temi/2014/03/24/OCD177000017.pdf).
- www.inail.it
- www.bonifiche.miniambiente.it
- 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.
- 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>.
- 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.
- 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.
- van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 2005; 23:6881-9.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Ceresoli GL, Zucali PA, De Vincenzo F, et al. Retreatment with pemetrexed-based chemotherapy in patients with

- malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2011; 72:73-7.
27. Zucali PA, Simonelli M, Michetti G, et al. Second-line chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: results of a retrospective multicenter survey. *Lung Cancer* 2012; 75:360-7.
 28. Sekido Y. Molecular pathogenesis of malignant mesothelioma. *Carcinogenesis* 2013; 34 (7):1413-9.
 29. Hassan R, Cohen SJ, Philips M, et al. Phase I clinical trial of the chimeric anti-mesothelin monoclonal antibody MORAb-009 in patients with mesothelin-expressing cancers. *Clin Cancer Res* 2010; 16 (24): 6132-8.
 30. Hassan R, Bullock S, Premkumar A, et al. Phase I study of SS1P, a recombinant anti-mesothelin immunotoxin given as a bolus IV infusion to patients with mesothelin-expressing mesothelioma, ovarian, and pancreatic cancers. *Clin Cancer Res* 2007; 13 (17):5144-9.
 31. Lo Iacono M, Monica V, Righi L, et al. Targeted next-generation sequencing of cancer genes in advanced stage malignant pleural mesothelioma: a retrospective study. *J Thorac Oncol* 2015; 10 (3):492-9.
 32. Ou SH, Moon J, Garland LL, et al. SWOG S0722: phase II study of mTOR inhibitor everolimus (RAD001) in advanced malignant pleural mesothelioma (MPM). *J Thorac Oncol* 2015; 10 (2):387-91.
 33. Calabrò L, Morra A, Fonsatti E, et al. Tremelimumab for patients with chemotherapy-resistant advanced malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14 (11):1104-11.
 34. Kindler HL, Scherpereel A, Calabrò L, et al. Tremelimumab as 2nd- or 3rd-line treatment of unresectable malignant mesothelioma: Results from the global, double-blind, placebo-controlled DETERMINE study. ASCO 2016, Abstr 8502.

Ovaio

SANDRO PIGNATA¹, SABRINA CHIARA CECERE² E AIRTUM WORKING GROUP

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

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

OVAIO	
Incidenza	In Italia sono attesi nel 2017 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.

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 all'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.^{8,9} È stata descritta un'associazione con l'esposizione ad asbesto e talco, con l'abuso di alcool, l'obesità e una dieta ricca di grassi. 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. I fattori di rischio biomolecolari interessano, in particolare, le mutazioni di due geni BRCA 1 e BRCA 2. Il gene BRCA 1 risulta mutato nel 5% delle pazienti con insorgenza del cancro entro i 70 anni, mentre la presenza di una mutazione di uno dei 2 geni si associa nelle pazienti anziane (>70 anni) ad un rischio compreso tra il 20 e il 60%.⁴⁻⁶ 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 p53.⁷ 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.¹⁰ Significativa è anche l'associazione fra carcinoma ovarico e tumore mammario per la presenza di loci comuni di suscettibilità genetica.

Incidenza

Nel 2017 sono circa 5.200 le diagnosi di tumore dell'ovaio stimate in Italia, pari al 3% dei tumori femminili.^{Tabella 5-6} Per quanto riguarda l'età, il tumore dell'ovaio rappresenta il 3%, il 4% e il 3% di tutti i tumori femminili, rispettivamente nelle fasce 0-49, 50-69 e 70+ anni.^{Tabella 7}

Si stima che il rischio di sviluppare un tumore dell'ovaio nell'arco della vita di una donna sia di 1 su 74: il rischio è estremamente basso nelle donne giovani (1 caso su 503) ed è pari nelle due fasce di età successive (1 caso su 175 e 169 donne, rispettivamente).^{Tabella 4 e 14} Il trend di incidenza appare in diminuzione, in maniera statisticamente significativa: -1,1% per anno.^{Tabella 23, Figura 20}

L'incidenza di questo tumore non presenta un gradiente Nord-Sud: i nuovi casi, per 100.000 donne/anno, sono pari a 15,9, 15,4 e 14,4, rispettivamente nelle Regioni del Nord, Centro e Sud Italia.^{Tabella 24-25}

Mortalità

Nel 2014 i decessi per tumore dell'ovaio in Italia sono stati 3.130, pari al 5% dei decessi per tumore nelle donne.^{Tabella 8-9} Per quanto riguarda l'età, il tumore dell'ovaio rappresenta la quinta (6%), la quarta (7%) e la settima (4%) causa di morte rispettivamente, nelle fasce di età 0-49, 50-69 e 70+ anni.^{Tabella 10} Si stima che il rischio di morire per un tumore dell'ovaio nell'arco della vita sia di 1 su 108.^{Tabella 11}

Il trend di mortalità del tumore dell'ovaio appare in lieve diminuzione (-0,6% per anno).^{Tabella 23, Figura 20} Esiste un lieve gradiente Nord-Sud: i decessi sono stati pari a 10,7, 9,4 e 8,9 per 100.000 donne/anno nel Nord, Centro e Sud, rispettivamente.^{Tabella 26-27}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni delle donne con tumore dell'ovaio in Italia è pari al 39,5%.^{Tabella 19} Esiste un forte gradiente per età: la sopravvivenza a 5 anni passa dal 72,7% registrata nelle donne giovani (15-44 anni) al 17,3% nelle donne anziane (75+).^{Tabella 20}

Trattandosi di quadri clinici ad esito spesso infausto nel breve periodo, non sorprende come, allontanandosi dal momento della diagnosi, la probabilità di sopravvivere a 5 anni incrementi notevolmente nel medio-lungo periodo (53% dopo 1 anno, 79% dopo 5 anni). Non si evidenziano peraltro differenze significative di sopravvivenze tra le Regioni del Nord Italia (39/40%), quelle del Centro (42%) e quelle del Sud (38%).^{Tabella 28} La sopravvivenza a 10 anni è pari al 31%.

Prevalenza

In Italia le donne vive con diagnosi di tumore dell'ovaio sono quasi 50.000, pari al 3% del totale delle donne con pregressa diagnosi tumorale.^{Tabella 29}

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.^{Tabella 29}

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 (III-IV stadio); ben più raro (10%) è il riscontro iniziale di una neoplasia limitata agli annessi (stadio I), il più delle volte scoperta occasionalmente durante i controlli ginecologici routinari. Nel restante 10% dei casi la diagnosi viene effettuata quando la malattia è ancora circoscritta alla pelvi. L'esordio clinico è rappresentato spesso da sintomi riconducibili alla presenza di malattia avanzata, come una massa addominale o ascite (quest'ultima legata sovente a carcinosi peritoneale, che configura una neoplasia in III stadio). Attualmente non sono stati ancora identificati e riconosciuti approcci clinici o strumentali efficaci nella diagnosi precoce. Un'obiettività addominale che rivela la presenza di ascite e/o di massa annessiale può rappresentare il primo segno di malattia. Per giungere alla diagnosi clinica si rendono necessarie ulteriori indagini quali l'ecografia transvaginale e il dosaggio dei marcatori sierici, dei quali il più accreditato è il CA125. Di recente, l'*Human epididymal secretory protein 4* (HE4)²³ 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 laparoscopia può essere richiesta nella stadiazione prechirurgica per identificare le pazienti con più elevata probabilità di trarre vantaggio da un trattamento medico prooperatorio.

Terapia

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

Nelle pazienti affette da tumore ovarico in stadio iniziale (*early ovarian cancer*), con malattia confinata alla pelvi (FIGO I-IIa) una chirurgia radicale è curativa nel 70% dei casi. L'intervento chirurgico in questi stadi prevede l'istero-annessiectomia bilaterale, l'omentectomia infracolica, washing e biopsie peritoneali oltre all'esplorazione del retro-peritoneo e dell'area pelvica e paraortica. In casi selezionati (paziente in pre-menopausa con desiderio di prole) è possibile prendere in considerazione un trattamento chirurgico conservativo (conservazione di utero e annesso controlaterale) per preservare la capacità riproduttiva. Nonostante la radicalità chirurgica, persiste in questi stadi un 30% di rischio di recidiva, che rende necessario un trattamento chemioterapico adiuvante.

Al fine di selezionare le pazienti che possano realmente beneficiare della terapia medica, questo subset clinico è attualmente suddiviso in tre differenti categorie di rischio (alto-intermedio-basso) grazie all'identificazione di fattori prognostici indipendenti quali: il grado di differenziazione, lo stadio FIGO, il sottostadio (in caso di rottura preoperatoria della capsula ovarica), l'età, il sottotipo istologico (prognosi peggiore nell'indifferenziato o a cellule chiare) e la presenza di ascite.¹² Nelle pazienti a basso rischio (stadio FIGO Ia e Ib con malattia ben differenziata e istotipo non a cellule chiare) la chirurgia è risolutiva nel 95% dei casi e non vi è evidenza di vantaggio di una successiva chemioterapia adiuvante. Le altre forme si associano a un tasso di recidiva del 25-40% e sono candidate a trattamento chemioterapico adiuvante. Lo standard prevede, ad oggi, l'utilizzo del carboplatino AUC 6 *single agent* per 4-6 cicli o la combinazione carboplatino AUC5 e paclitaxel (175 mg/m² ev in 3 ore ogni 21 giorni) per 3-6 cicli. Nel carcinoma ovarico in fase avanzata (stadio FIGO III e IV) la chirurgia ha il compito di asportare tutta la neoplasia visibile (chirurgia citoreduttiva 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 recidiva. Negli stadi avanzati inoperabili *d'emblée* è possibile prendere in considerazione dopo chemioterapia neoadiuvante (3 cicli) una chirurgia di seconda istanza (chirurgia d'intervallo), strategia terapeutica che non ha dimostrato sostanziali differenze rispetto all'approccio standard (chirurgia seguita da chemioterapia) in termini di sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale.¹³ Al momento, lo schema di riferimento nel trattamento adiuvante o di prima linea del carcinoma ovarico è costituito dalla combinazione di carboplatino AUC5 e paclitaxel,¹⁴ sebbene tale schema sia auspicabilmente da superare alla luce dei deludenti risultati dei follow-up a lungo termine degli studi registrativi che hanno mostrato tassi di recidive del 70-80% entro i primi 2 anni. Dalla necessità di migliorare questi insoddisfacenti risultati sono

emersi nuovi studi formulati per valutare alternative al regime tradizionale. Le strategie adottate sono state differenti, tra queste l'aggiunta di un terzo farmaco (studio GOG 182-ICON5,¹⁴ 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)¹⁵ o della modalità di somministrazione con l'impiego della chemioterapia intraperitoneale (lo studio GOG 172 ha valutato l'utilizzo del cisplatino i.p. con un vantaggio rispetto allo standard di oltre un anno in sopravvivenza globale, che ha indotto l'NCI nel 2005 a raccomandarne l'utilizzo nelle pazienti con carcinoma ovarico in stadio FIGO III sottoposte a citoriduzione ottimale. Tuttavia a causa della notevole tossicità correlata, tale approccio terapeutico è lungi da rientrare nella pratica clinica corrente).

Negli ultimi 20 anni nessun regime chemioterapico ha realmente dimostrato di essere superiore allo schema standard carboplatino/paclitaxel. Quanto all'utilizzo di agenti biologici a bersaglio molecolare, la prima classe di farmaci ad ottenere risultati incoraggianti in questa patologia è quella degli antiangiogenetici. Il bevacizumab (anticorpo monoclonale ricombinante che lega con elevata affinità il Vascular Endothelial Growth Factor A [VEGF A] neutralizzandolo) è stato tra i primi agenti targeted a dimostrare elevata attività già in studi di fase I e II in monoterapia nella recidiva di carcinoma ovarico con tassi di risposte del 20%. Due studi randomizzati di fase III (GOG 218¹⁶ e ICON7¹⁷) hanno recentemente dimostrato che l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia con carboplatino/taxolo, sia in combinazione sia come successivo mantenimento di 12-15 mesi, determina un prolungamento della sopravvivenza libera da progressione (PFS) nel trattamento di prima linea di donne affette da carcinoma ovarico avanzato sottoposte a *debulking*, oltre che della sopravvivenza globale (OS), in particolare negli stadi avanzati a prognosi sfavorevole (IIIb-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 IIIb-c e IV in combinazione con carboplatino/paclitaxel e come mantenimento in monoterapia, per circa 15 mesi complessivi.

Il 70-80% delle pazienti affette da neoplasia ovarica in stadio avanzato presenta una recidiva di malattia entro i primi 2 anni dal termine del trattamento. 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. 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).¹⁸ 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). 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. Nonostante l'arricchimento delle opportunità terapeutiche nel setting della recidiva di carcinoma ovarico con la recente introduzione di terapie personalizzate, guidate per lo più dall'istologia, dal grading e dall'eventuale presenza di mutazioni a carico dei geni BRCA 1 e BRCA 2 (ad esempio, inibitori di PARP), la scelta di un trattamento di seconda linea rimane, tuttavia, subordinata all'intervallo intercorso tra la fine della prima linea con platino e l'evidenza di recidiva (*platinum free interval*, PFI). I tassi di risposta sono compresi tra 24 e 35% nelle pazienti con un PFI <12 mesi e aumentano notevolmente (52-62%) quando il PFI supera i 12 mesi. Le pazienti recidivate si distinguono 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** (con PFI tra 6 e 12 mesi) e **platino-sensibili** (PFI >12 mesi). Nel sottogruppo di pazienti platino-sensibili, una chirurgia citoriduttiva secondaria ha dimostrato di essere associata ad un miglioramento netto in termini di sopravvivenza globale in caso di radicalità chirurgica giudicabile utilizzando i criteri di ottima citoriducibilità emersi dallo studio multicentrico internazionale Desktop II.¹⁹ In questo studio, coordinato dal gruppo tedesco AGO, è stato validato un sistema prognostico in grado di predire la citoriducibilità completa nelle pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico. I risultati dello studio Desktop III, che compara due alternative di trattamento (chirurgia e chemioterapia di seconda linea) contribuiranno ad integrare le conoscenze, ancora limitate, sul ruolo della chirurgia nella recidiva platino-sensibile. Nelle pazienti che sviluppano una recidiva dopo oltre 1 anno dalla terapia di prima linea, la scelta terapeutica prevede il riutilizzo di un regime di combinazione a base di platino (carboplatino/taxolo, carboplatino/gemcitabina, carboplatino/doxorubicina liposomiale peghilata) superiore 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.

Di recente, anche gli inibitori dell'enzima PARP sono entrati nell'armamentario terapeutico dei tumori ovarici. Il primo farmaco PARP inibitore che ha dimostrato la sua efficacia è olaparib, che è stato approvato nel dicembre 2015 nel trattamento nelle pazienti BRCA mutate, recidivate, con tumori sierosi di alto grado in risposta dopo terapia *platinum-based*, alla luce del significativo vantaggio in PFS ottenuto in uno studio di fase II (Studio 19).²¹ Sulla base di questi dati, olaparib ha ottenuto dall'EMA l'indicazione all'impiego in questo setting e dall'AIFA la rimborsabilità. Di recente, durante il congresso annuale della Società di Ginecologia Oncologica (SGO meeting 2017), sono stati presentati i dati dello studio di conferma di fase III, SOLO2, che hanno avvalorato i risultati dello studio registrativo 19, confermando la superiorità di olaparib in sopravvivenza libera da progressione (PFS) di 24,7 mesi rispetto al placebo (30,2 mesi vs 5,5 mesi rispettivamente) e dimostrando la sicurezza della nuova formulazione in compresse di olaparib (300 mg due volte al giorno) nelle pazienti con tumore ovarico ad alto grado sieroso e mutazione BRCA.

Pertanto, il test di BRCA è oggi raccomandato a tutte le pazienti con carcinoma ovarico non mucinoso, non border-line, in quanto, oltre a rappresentare uno strumento di

prevenzione, è di aiuto nella programmazione terapeutica. Numerosi sono gli studi in corso che si propongono di valutare l'attività di altri farmaci PARP inibitori non limitandosi alle pazienti mutate per BRCA1-2, ma estendendo il trattamento anche a quelle con profilo detto "BRCAness" (portatrici di un deficit dei meccanismi di ricombinazione omologa, che non coinvolge i geni BRCA1 e 2). Anche la valutazione del deficit dei processi di ricombinazione omologa, effettuata sul campione tumorale, potrebbe ampliare la proporzione delle pazienti che possono beneficiare dei PARP inibitori.

Nel marzo di quest'anno un altro inibitore di PARP ha ottenuto l'approvazione dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense, il niraparib, sulla base dei dati di efficacia ottenuti dal farmaco nel trial internazionale di fase III ENGOTOV16/NOVA. Lo studio ha dimostrato l'attività di niraparib come terapia, 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*.

Le donne che recidivano entro 6-12 mesi dal termine della prima linea (parzialmente sensibili) presentano una sopravvivenza mediana di circa un anno. In queste pazienti i tassi di risposte a un trattamento di seconda linea variano a seconda dell'utilizzo o meno di un regime a base di platino (33 vs 27% rispettivamente). Tra le combinazioni più attive in questo sottogruppo di pazienti, quelle di trabectedina/doxorubicina liposomiale peghilata (PLD), carboplatino/PLD, carboplatino/paclitaxel, carboplatino/gemcitabina. In passato è stato ipotizzato che l'impiego di una chemioterapia non a base di platino possa artificialmente prolungare il PFI e migliorare l'efficacia della successiva terapia con platino. Due studi italiani sono stati progettati per chiarire questa ipotesi (MITO8 e INOVATYON). Nel corso dell'ultimo meeting dell'ASCO sono stati presentati i risultati del MITO8,²² studio multicentrico randomizzato di strategia terapeutica in pazienti con recidiva parzialmente platino-sensibili. Lo studio ha dimostrato un outcome più favorevole (vantaggio in PFS) con la reintroduzione immediata di regimi *platinum-based*. Al contrario, la prognosi delle pazienti affette da malattia platino-refrattaria/resistente risulta invariabilmente infausta. La sopravvivenza libera da progressione, nonostante l'impiego di nuovi farmaci, è di 3,6 mesi mentre la sopravvivenza globale è di 9,5 mesi. In queste pazienti la chemioterapia ha efficacia limitata. Gli agenti che si sono dimostrati più attivi sono il topotecan, la doxorubicina liposomiale peghilata, l'etoposide, la gemcitabina, la trabectedina. I 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.²⁰ 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 trial clinici sia in prima sia in seconda linea con nuovi farmaci a bersaglio molecolare, ottenendo importanti risultati, in particolare, nell'ambito dell'inibizione dei *pathways* correlati al VEGF e soprattutto agli inibitori dell'enzima PARP.²⁴

Risultati emergenti da studi di fase II suggeriscono il notevole potenziale terapeutico di altri agenti a bersaglio molecolare, e tra questi, gli inibitori dei *checkpoints* immunitari (pembrolizumab, avelumab, nivolumab). Tali studi saranno disponibili nei prossimi anni e contribuiranno a modificare l'approccio terapeutico rendendo i trattamenti sempre più personalizzati.

Bibliografia

1. International Agency for Research on Cancer. IARC Monograph on evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 72: Hormonal contraception and post menopausal hormonal therapy. IARC Press, Lyon, 1999.
2. Royar J, Becher H, Chang-Claude J. Low-dose oral contraceptives: protective effect on ovarian cancer risk. *Int J Cancer* 2001; 95:370-4.
3. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, Hermon C, et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008; 371:303-14.
4. Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. IARC Press, Lyon, 2003.
5. Narod SA, Boyd J. Current understanding of the epidemiology and clinical implications of BRCA1 and BRCA2 mutations for ovarian cancer. *Curr Opin Obstetr Gynecol* 2002; 14:19-26.
6. Zhang S, Royer R, Li S, et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011; 121:353-7.
7. Shih IeM, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 2004; 164:1511-8.
8. Willemssen W, Kruitwagen R, Bastiaans B, et al. Ovarian stimulation and granulosa-cell tumour. *Lancet* 1993; 341:986-8.
9. Rossing MA, Daing JR, Weiss NS, et al. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med* 1994; 331:771-6.
10. Scully RE, Sobin LH (Eds.). World Health Organization: histological typing of ovarian tumours. 2nd ed. Springer-Verlag, Berlin, 1999.
11. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348:1625-38.
12. Vergote J, De Brabanter, Fyles A, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001; 357:176-82.
13. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20 (5):1248-59.
14. Bookman MA, Greer BE, Ozols RF. Optimal therapy of advanced ovarian cancer: carboplatin and paclitaxel vs. cisplatin and paclitaxel (GOG 158) and an update on GOG0 182-ICON5. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13:735-40.
15. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol* 2013; 14 (10):1020-6.
16. 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.
17. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365:2484-96.
18. Rustin GJ, Van der Burg ME. A randomized trial in ovarian cancer of early treatment of relapse based on CA125 level alone versus delayed treatment based on conventional clinical indicators (MRC OV05/EORTC 55955 trials). *J Clin Oncol* 2009; 27:18s.
19. Harter P, Sehoul J, Reuss A. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOPII. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21:289-95.
20. 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.
21. 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.
22. Pignata S, Scambia G, Raspagliesi F, et al. The MITO8 phase III international multicenter randomized study testing the effect on survival of prolonging platinum-free interval (PFI) in patients with ovarian cancer (OC) recurring between 6 and 12 months after previous platinum-based chemotherapy: A collaboration of MITO, MANGO, AGO, BGOG, ENGOT, and GCIG. *J Clin Oncol* 2016 (Suppl; Abstr 5505).
23. Al Musalhi K, Al Kindi M, Al Aisary F, et al. Evaluation of HE4, CA-125, Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) and Risk of Malignancy Index (RMI) in the preoperative assessment of patients with adnexal mass. *Med J* 2016; 31 (5):336-44.
24. 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.

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 2017 sono attesi circa 13.700 nuovi casi, circa il 3% di tutti i tumori incidenti tra maschi e femmine.
Mortalità	In Italia, secondo i dati ISTAT, nel 2014 si sono verificati 11.186 decessi per tumore del pancreas (5.410 tra gli uomini e 5.776 tra le donne).
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumore del pancreas in Italia è pari all'8,1%; non si osservano differenze significative tra le diverse aree geografiche nazionali.
Sopravvivenza a 10 anni	La sopravvivenza a 10 anni è pari al 3%.
Fattori di rischio	Il fumo di sigaretta è il fattore di rischio più associato alla probabilità di sviluppare un carcinoma pancreatico. Altri fattori di rischio sono: l'obesità, la ridotta attività fisica, l'alto consumo di grassi saturi e la scarsa assunzione di verdure e frutta fresca, il consumo di alcool. Tra le patologie d'organo sono considerate condizione di rischio: la pancreatite cronica, il diabete mellito e la pregressa gastrectomia. Una storia familiare viene rilevata fino al 10% dei pazienti ed in alcuni casi rientra nel contesto di sindromi quali la sindrome di Peutz-Jeghers, la sindrome familiare con nevi atipici multipli e melanoma, la mutazione germline del gene BRCA-2, la pancreatite ereditaria e la sindrome di Lynch. La presenza di varianti dei loci genomici dei gruppi sanguigni ABO (in particolare nei gruppi non 0) è stata correlata ad una maggiore tendenza a sviluppare tumori pancreatici.
Diagnosi	Leggere il paragrafo sottostante. Per ulteriori approfondimenti consultare Linea Guida AIOM nel sito www.aiom.it
Trattamento	Leggere il paragrafo sottostante. Per ulteriori approfondimenti consultare Linea Guida AIOM nel sito www.aiom.it

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

AB0 (in particolare nei gruppi non 0) ha mostrato una maggiore tendenza a sviluppare tumori pancreatici.

Incidenza

Nel 2017 sono attesi circa 13.700 nuovi casi, circa il 3% di tutti i tumori incidenti tra maschi e femmine. Nelle donne oltre i 70 anni il carcinoma pancreatico è compreso tra i cinque tumori più frequenti (IV posto, 5% dei casi).^{Tabella 5-6} L'andamento temporale dell'incidenza di questa neoplasia, al netto delle variazioni di età nella popolazione, è in crescita significativa tra gli uomini.^{Tabella 23, Figure 14A-B} Netto anche per questa malattia il gradiente Nord-Sud: rispetto all'Italia settentrionale il Centro mostra livelli di incidenza inferiori del 20% nei maschi e del 18% nelle femmine, il Sud inferiori del 25% e 28% rispettivamente.^{Tabella 24-25}

Mortalità

In Italia, secondo i dati ISTAT, nel 2014 si sono verificati 11.186 decessi per tumore del pancreas (5.410 tra uomini e 5.776 tra le donne).^{Tabella 8}

Il carcinoma pancreatico è la quarta causa di morte per tumore nel sesso femminile (7%) e la sesta nel sesso maschile (5%).^{Tabella 9} Nelle età centrali della vita occupa il quarto posto tra i maschi (7%) e tra le femmine (7%).^{Tabella 10} L'andamento nel tempo fa osservare un lieve ma costante incremento negli uomini e nelle donne (+0,9% e +0,5% anno).^{Tabella 23, Figure 14A-B} Le Regioni del Nord mostrano livelli superiori di mortalità (22,1 casi x 100.000 abitanti/anno negli uomini, 16,6 nelle donne) nei confronti del Centro Italia (-23% tra gli uomini e -14% tra le donne) e del Meridione (-25% e -28%).^{Tabella 26-27}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumore del pancreas in Italia è pari all'8,1%.^{Tabella 18-19} Non si osservano differenze significative tra le diverse aree geografiche nazionali.^{Tabella 28} La sopravvivenza a 10 anni è pari al 3%.

Prevalenza

Il relativamente ristretto numero di persone affette da questa patologia (14.695, pari a meno dell'1% di tutti i pazienti oncologici, il 45% 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 NO e al NE, 20 al Centro e 14 al Sud.^{Tabella 29}

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%.¹¹ Nei pazienti sottoposti a chirurgia "curativa" la chemioterapia adiuvante con 5-fluorouracile/acido folinico (ESPAC-1 Study)¹² o gemcitabina (CONKO-1 Study)¹³ 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).¹⁴ Di recente, una prima presentazione del confronto gemcitabina/capecitabina verso la sola gemcitabina ha evidenziato un vantaggio in sopravvivenza del regime a due farmaci (ESPAC-4 Study).¹⁵ L'efficacia della radiochemioterapia postoperatoria appare limitata ai pazienti con chirurgia non radicale (R1).¹² Nella malattia metastatica il farmaco di riferimento rimane la gemcitabina, con una sopravvivenza mediana di circa 6 mesi. I regimi di combinazione cisplatino/gemcitabina o gemcitabina/oxaliplatino non hanno dimostrato in studi randomizzati un vantaggio in sopravvivenza globale rispetto alla sola gemcitabina. In uno studio di fase III della FFCD,¹⁶ il regime di combinazione a tre farmaci con 5-fluorouracile/acido folinico, oxaliplatino e irinotecan (FOLFIRINOX) ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo sia in risposte obiettive sia in sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale rispetto alla gemcitabina; questo regime può diventare un'opzione anche per il trattamento neoadiuvante in pazienti con buon performance status. Nello studio di fase III IMPACT, l'associazione di nab-paclitaxel e gemcitabina confrontata con la sola gemcitabina ha dimostrato un vantaggio significativo in sopravvivenza globale di 2,1 mesi.¹⁷ 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).¹⁸ 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.¹⁹ 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.²⁰⁻²²

Bibliografia

1. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, et al. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393:535-45.
2. Vrieling A, Bueno-de Mesquita HB, Boshuizen HC, et al. Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2010; 126:2394-403.
3. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs in the evaluation of the carcinogenic risks to humans Vol. 83: Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC, Lyon, France, 2004.
4. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research (Eds). Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. Second Expert Report. AICR, Washington DC, 2007.
5. Arslan AA, Helzlsouer KJ, Kooperberg C, et al. Anthropometric measures, body mass index and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Arch Intern Med* 2010; 170:791-802.
6. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (Eds). WHO classification of tumours of the digestive system (4th edition). WHO-IARC, Lyon, 2010.
7. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000; 119:1447-53.
8. Lynch HT, Fusaro RM. Pancreatic cancer and the familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM) syndrome. *Pancreas* 1991; 6:127-31.
9. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risk for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol* 2004; 22:735-42.
10. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Dimagno EP, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:442-6.

11. AIOM, Linea Guida, Carcinoma del pancreas esocrino, 2015, www.aiom.it
12. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:1200-10.
13. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: A randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297:267-77.
14. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304:1073-81.
15. Neoptolemos JP, Palmer D, Ghaneh P, et al. ESPAC-4: A multicenter, international, open-label randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2016; 34 Suppl.; Abstract LBA 4006.
16. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364:1817-25.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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

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

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

POLMONE	
Incidenza	Nel 2017 sono attese in Italia oltre 41.800 nuove diagnosi di tumore del polmone, delle quali oltre il 30% nel sesso femminile.
Mortalità	Nel 2014 sono state registrate in Italia 33.386 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 15,8%, 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 sigarette 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 sigarette determina una forte riduzione del rischio.
Diagnosi	Leggere il paragrafo sottostante. Per ulteriori approfondimenti consultare Linea Guida AIOM nel sito www.aiom.it
Trattamento	Leggere il paragrafo sottostante. Per ulteriori approfondimenti consultare Linea Guida AIOM nel sito www.aiom.it

Fattori di rischio

Il fumo di sigarette 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. 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 PM_{10} e del 18% per aumenti di ogni 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ di $\text{PM}_{2.5}$. Incrementi maggiori del rischio sono stati documentati per il tipo istologico adenocarcinoma (+51% e + 55% per PM_{10} e per $\text{PM}_{2.5}$), un istotipo di tumore del polmone più diffuso nei non fumatori.^{2,3}

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

Incidenza

Nel 2017 sono attese in Italia oltre 41.800 nuove diagnosi di tumore del polmone, delle quali oltre il 30% inciderà nel sesso femminile. Esse rappresenteranno l'11% di tutte le nuove diagnosi di tumore nella popolazione generale e, più in particolare, il 15% di queste nei maschi e l'8% nelle femmine.^{Tabella 5-6} Si calcola che attualmente 1 uomo su 10 e una donna su 36 possa sviluppare un tumore del polmone nel corso della vita.^{Tabella 4} Nel nostro Paese le neoplasie del polmone nei maschi, nel periodo 2008-2013, sono state leggermente più frequenti nelle Regioni settentrionali (113,4 casi/100.000 abitanti) rispetto a quelle centrali (103,8 casi/100.000 abitanti) e a quelle meridionali (103,5/100.000 abitanti). Nelle donne, invece, il divario di incidenza fra le Regioni settentrionali e quelle meridionali è molto più marcato, con un tasso di 34,4 casi/100.000 abitanti al Nord, di 31,0/100.000 abitanti al Centro e di 20,2/100.000 abitanti al Sud.^{Tabella 24-25} I casi diagnosticati nel periodo 2008-2013 con conferma cito-istologica costituiscono circa tre quarti della casistica: di questi il 39% è rappresentato da adenocarcinomi (34% tra gli uomini e 49% tra le donne), il 21% da carcinomi squamosi (25% tra gli uomini e 12% tra le donne), il 12% da tumori a piccole cellule, il 2% da tumori a grandi cellule, la quota restante da altre e non specificate morfologie. Il tumore del polmone è relativamente meno frequente

fra i maschi con età inferiore a 50 anni (circa il 5% di tutte le diagnosi di tumore). Esso rappresenta il secondo tumore per incidenza, dopo i carcinomi della prostata, sia nei soggetti fra i 50 e i 69 anni (14%) sia in quelli al di sopra dei 70 anni (17%). Nelle donne è molto raro prima dei 50 anni (2% di tutte le diagnosi di tumore), è la quarta neoplasia fra i 50 e i 69 anni (7%) e la terza al di sopra dei 70 anni (7%).^{Tabella 7}

Le tendenze temporali di queste lesioni riflettono chiaramente gli andamenti del principale fattore di rischio (il fumo di sigaretta) in funzione di determinanti sociali e di genere. Al netto degli effetti legati all'invecchiamento della popolazione, si registra una marcata diminuzione di incidenza negli uomini (in relazione ad una altrettanto marcata riduzione dell'abitudine al fumo), pari a -1,7%/anno negli anni più recenti. A questa tendenza fa purtroppo riscontro un aumento dei nuovi casi tra le donne (+3,1%/anno dal 2003 al 2017).^{Tabella 23, Figure 15A-B}

Mortalità

Nel 2014 sono state registrate in Italia 33.386 morti per tumore del polmone (ISTAT). Nel corso della vita, un uomo ogni 11 e una donna ogni 46 corrono, secondo gli attuali dati, il rischio di morire per tumore del polmone.^{Tabelle 8 e 11} Il tumore del polmone rappresenta la prima causa di morte per tumore nei maschi (il 27% del totale delle morti oncologiche) e la terza causa nelle donne, dopo mammella e colon-retto (11% del totale delle morti oncologiche).^{Tabella 9} Tra gli uomini, il tumore del polmone è al primo posto tra le cause di morte oncologica in tutte le fasce di età, essendo responsabile del 15% dei decessi per tumore tra i giovani (0-49 anni), del 30% tra gli adulti (50-69 anni) e del 26% tra gli ultrasessantenni. Nelle donne, è la seconda causa di morte per neoplasia nelle fasce di età 0-49 e 50-69 anni (rispettivamente il 9% e il 14%) e la terza causa nelle ultrasessantenni (10%).^{Tabella 10} I tassi di mortalità osservati nelle varie aree geografiche nazionali non evidenziano nei maschi un marcato gradiente Nord-Sud con un tasso per 100.000 abitanti di 99,3 al Nord, di 91,5 al Centro e di 95,1 al Sud; tra le donne si osserva un moderato gradiente Nord-Sud, con un tasso per 100.000 abitanti rispettivamente del 26,3, 23,8 e 16,9.^{Tabelle 25-26} Anche per la mortalità come per l'incidenza, l'analisi degli andamenti temporali conferma un decremento nei maschi (-2,0%/anno nel periodo più recente) e un costante incremento nelle femmine (+2,0%/anno nel periodo 2003-2017). Così come per l'incidenza, anche questo dato è da porre in relazione al diverso andamento dell'abitudine al fumo nei due sessi negli ultimi due decenni.^{Tabella 23, Figure 15A-B}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumore del polmone in Italia è pari a 15,8%.^{Tabelle 18-19} 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 considerazione della frequente diagnosi in stadio avanzato e della limitata efficacia dei trattamenti, il tumore del polmone rimane ancora oggi una neoplasia a pro-

gnosi particolarmente sfavorevole e pertanto poco contribuisce, in percentuale, alla composizione dei casi prevalenti. Complessivamente è stato stimato che nel 2017 vivano in Italia 109.000 persone con tumore del polmone, pari al 3% di tutti i pazienti con diagnosi di neoplasia. Di esse 74.000 sono maschi (il 5% di tutti i malati di tumore) e 35.000 femmine (il 2% di tutte le malate di tumore). Come conseguenza della prognosi di queste neoplasie, il 38% dei pazienti si trova nei primi due anni dopo la diagnosi (59% entro i 5 anni), mentre solo il 13% ha superato i 15 anni di storia clinica. Per quanto riguarda i maschi, si tratta inoltre di persone prevalentemente di età superiore ai 75 anni, con una proporzione di 1.080 casi ogni 100.000 abitanti. Nelle donne le maggiori proporzioni si riscontrano oltre i 60 anni (199 casi/100.000 nella fascia 65-74 anni, 225 tra le ultrasettantacinquenni) rispetto alle età più giovani (69/100.000 tra i 45 e i 59 anni). In relazione soprattutto alle differenze di incidenza, si riscontrano inoltre differenze territoriali, con 255 casi ogni 100.000 abitanti tra i maschi e 102 tra le femmine nel Nord-Ovest d'Italia, 225 e 94 nel Nord-Est, 222 e 74 nel Centro e 167 e 44 nel Sud-Isole. ^{Tabella 29}

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.^{5,6} 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.⁷ 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.⁸ 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 screening⁹ 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 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, in casi opportunamente selezionati, di farmaci a bersaglio molecolare.

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

La chirurgia è il trattamento di scelta per i tumori in stadio iniziale; l'utilizzo di chemioterapia adiuvante (vale a dire somministrata dopo l'intervento chirurgico) si è dimostrato efficace nel determinare un incremento (modesto ma significativo) della sopravvivenza dei pazienti operati. La radioterapia è impiegata con intento curativo nei pazienti con tumori localizzati non candidabili alla chirurgia, ma anche in quelli con malattia localmente avanzata (quindi non operabile), in associazione alla chemioterapia.¹⁰

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.¹¹ 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). La chemioterapia determina, indipendentemente da quale secondo farmaco si associ al platino, risposte obiettive intorno al 30-35%, sopravvivenza mediana libera da progressione intorno ai cinque mesi e sopravvivenza mediana fra gli otto e i dodici mesi.¹² 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.¹³

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.¹⁴

In seguito ai risultati positivi di uno studio randomizzato,¹⁵ 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.^{16,17} Tali mutazioni, particolarmente frequenti in pazienti asiatici, donne, non fumatori e con adenocarcinoma, sono state riscontrate in circa il 10-15% dei pazienti italiani. Stu-

di 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, confermando i risultati emersi dagli studi di fase II e affermando il ruolo di questi farmaci come trattamento di prima linea nei pazienti con le mutazioni attivanti.¹⁸⁻²⁰

Analogamente, 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, ha determinato risposte obiettive intorno al 60% e sopravvivenze libere da progressione (PFS) intorno ai 10 mesi nei pazienti con la fusione ALK-EML4.²¹ In uno studio randomizzato di seconda linea versus pemetrexed o docetaxel è stata dimostrata la superiorità di crizotinib in risposte e PFS rispetto alla chemioterapia.²² Nel 2014 sono stati presentati i risultati dello studio randomizzato di confronto con la chemioterapia (cisplatino o carboplatino + pemetrexed) come trattamento di prima linea dei pazienti con NSCLC avanzato selezionato per la presenza di traslocazione di ALK: tale studio ha evidenziato un prolungamento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da progressione e un aumento significativo della proporzione di risposte obiettive nei pazienti trattati con crizotinib.²³

Va sottolineato che, sia per i casi caratterizzati da mutazione di EGFR, sia per i casi caratterizzati dal riarrangiamento del gene ALK, negli ultimi anni sono stati ottenuti importanti risultati con farmaci sperimentali capaci di ottenere risposte e controllo di malattia anche dopo il fallimento della precedente terapia con i farmaci descritti sopra (gefitinib, erlotinib e afatinib nel caso di EGFR, crizotinib nel caso di ALK). Ad esempio, l'osimertinib, inibitore di EGFR recentemente approvato per l'impiego nella pratica clinica anche in Italia, 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").²⁴ L'eventuale accesso a sperimentazioni cliniche e la futura disponibilità di ulteriori farmaci nella pratica clinica aumentano le possibilità terapeutiche per tali pazienti.

Recentemente sono stati ottenuti, anche nel tumore del polmone, risultati molto rilevanti con l'impiego di farmaci immunoterapici, che agiscono stimolando l'attivazione del sistema immunitario del paziente contro le cellule tumorali. 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 squamosa²⁵ sia nei pazienti con tumore ad istologia non squamosa.²⁶ Successivamente, anche altri farmaci immunoterapici (pembrolizumab,²⁷ atezolizumab²⁸) hanno dimostrato efficacia quando impiegati come trattamento di seconda linea. Sono numerose, peraltro, le sperimentazioni cliniche attualmente in corso con i farmaci di questa classe, e i risultati di tali studi contribuiranno a definire l'esatta collocazione di tali farmaci nella strategia terapeutica del tumore del polmone. Ad esempio, uno di questi farmaci (il pembrolizumab) ha dimostrato maggiore efficacia rispetto alla chemioterapia a base di platino, quando impiegato in un

sottogruppo di casi caratterizzati da elevata espressione, a livello delle cellule tumorali, di uno specifico marcatore (PD-L1).²⁹ Sulla base di questi risultati, la futura pratica clinica imporrà la determinazione di tale marcatore e il probabile impiego, in un sottogruppo ben definito di pazienti, dell'immunoterapia già in prima linea di trattamento per la malattia avanzata.

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.³⁰

Bibliografia

- Humphrey EW, et al. The American Cancer Society Textbook of Clinical Oncology. 1995; 220-35.
- 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 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: DeVita, Hellman, and Rosenberg's. *Cancer: principles & practice of oncology*, 9e, 2011; 75:799-847.
- 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 nonsquamous 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.

20. 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.
21. Kwak EL, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363:1693-703.
22. Shaw AT, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368:2385-94.
23. Solomon BJ, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371:2167-77.
24. 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.
25. 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.
26. Borghaei H, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373 (17):1627-39.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Krug LM, et al. Small cell and neuroendocrine tumors of the lung. In: DeVita, Hellman, and Rosenberg's. *Cancer: principles & practice of oncology*, 9e, 2011; 76:848-70.

Prostata

GIUSEPPE TONINI¹, FRANCESCO PANTANO², MICHELE IULIANI³, GIULIA RIBELLI⁴, SONIA SIMONETTI⁵, DANIELE SANTINI⁶ E AIRTUM WORKING GROUP

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

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

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

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

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

⁶UOC Oncologia Medica ed Oncologia Traslazionale, Università Campus Bio-Medico di Roma
d.santini@unicampus.it

PROSTATA	
Incidenza	Il tumore della prostata è la neoplasia più frequente tra i soggetti di sesso maschile. Per il 2017 sono attesi circa 34.800 nuovi casi.
Mortalità	Nel 2014 si sono osservati 7.174 decessi per cancro prostatico (ISTAT).
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni degli uomini con tumore della prostata in Italia è pari a 91%. Per i pazienti in vita dopo 1 e 5 anni l'aspettativa di vita si mantiene stabile.
Sopravvivenza a 10 anni	La sopravvivenza a 10 anni degli uomini con tumore della prostata in Italia è pari a 90%.
Fattori di rischio	L'emergere di forme clinicamente silenti e biologicamente non aggressive ha infatti reso più difficile l'interpretazione degli studi eziologici e la valutazione della diversa distribuzione dei fattori di rischio in passato correlati all'insorgenza di questa malattia, tra i quali il consumo elevato di carne e latticini, dieta ricca di calcio (con conseguente elevata concentrazione di IGF-I ematico) e alti livelli di androgeni nel sangue. La malattia appare peraltro legata a fattori ereditari in una minoranza di casi (<15%).
Diagnosi	Leggere il paragrafo sottostante. Per ulteriori approfondimenti consultare Linea Guida AIOM nel sito www.aiom.it
Trattamento	Leggere il paragrafo sottostante. Per ulteriori approfondimenti consultare Linea Guida AIOM 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 La diffusione del dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA) nell'ultimo decennio ha profondamente modificato l'epidemiologia di questo tumore, anche in senso qualitativo. L'emergere di forme clinicamente silenti e biologicamente non aggressive ha infatti reso più difficile l'interpretazione degli studi eziologici e la valutazione della diversa distribuzione dei fattori di rischio in passato correlati all'insorgenza di questa malattia, tra i quali il consumo elevato di carne e latticini, dieta ricca di calcio (con conseguente elevata concentrazione di IGF-I ematico) e alti livelli di androgeni nel sangue. La malattia appare peraltro legata a fattori ereditari in una minoranza di casi (<15%).^{2,3} Allo stato attuale, mentre è in discussione l'attuazione dello screening organizzato, esistono evidenze sufficienti che attribuiscono a questa pratica un'elevata quantità di sovradiagnosi.⁴

Incidenza

Il tumore della prostata è attualmente la neoplasia più frequente tra i soggetti di sesso maschile^{Tabella 6} e rappresenta oltre il 20% di tutti i tumori diagnosticati a partire dai 50 anni di età.^{Tabella 7} L'incidenza del carcinoma prostatico ha mostrato un trend in crescita fino al 2003,^{Tabella 23, Figura 21} in concomitanza della maggiore diffusione del test del PSA quale strumento per la diagnosi precoce dei casi prevalenti, e successivamente un andamento in diminuzione (-1,9%/anno). Per il 2017 sono attesi circa 34.800 nuovi casi.^{Tabella 5} Come per altre neoplasie è presente un gradiente Nord-Sud tra le diverse Regioni italiane: rispetto ai 153,5 casi/anno tra residenti del Nord-Italia, le regioni del Centro registrano un meno 10% (139,3/100.000) e quelle del Sud meno 29% (109,5/100.000),^{Tabella 24-25} dato anch'esso riferibile alla diversa distribuzione geografica di molteplici fattori, *in primis* la diffusione del test PSA.

Mortalità

Nel 2014 si sono osservati 7.174 decessi per cancro prostatico (ISTAT),^{Tabella 8} pur considerando che le comorbilità generalmente presenti nelle persone anziane possono rendere complesso separare i decessi avvenuti per tumore della prostata da quelli con tumore della prostata. In considerazione della diversa aggressività delle differenti forme tumorali, il carcinoma prostatico, pur trovandosi al primo posto per incidenza, occupa il terzo posto nella scala della mortalità (8% sul totale dei decessi oncologici), nella quasi totalità dei casi riguardanti maschi al di sopra dei 70 anni.^{Tabella 9-10} Si tratta comunque di una causa di morte in costante diminuzione (-2,6% per anno) da oltre un ventennio.^{Tabella 23, Figura 21} A conferma del diverso ruolo giocato dall'anticipazione diagnostica, legata ad una consistente quota di sovradiagnosi nell'Italia Settentrionale, rispetto al Centro e al Meridione, si osservano solo lievi differenze di mortalità per questa neoplasia fra le varie aree del Paese, con livelli assestati sui 32/36 decessi ogni 100.000 abitanti/anno, leggermente superiori nel Meridione.^{Tabella 26-27}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni degli uomini con tumore della prostata in Italia è pari a 91,4%. 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+).^{Tabella 18}

Per i pazienti in vita dopo 1 e 5 anni l'aspettativa di vita si mantiene stabile. Il principale fattore correlato a questa tendenza temporale è dato dall'anticipazione diagnostica e dalla progressiva diffusione dello screening "spontaneo", comportante evidentemente una quota di sovradiagnosi, peraltro con distribuzione disomogenea sul territorio nazionale. A ciò è ascrivibile per la sopravvivenza il gradiente Nord-Sud presente nel Paese (intorno al 92% al Nord, al 91% al Centro e 88% al Sud, dati standardizzati per età).^{Tabella 28} La sopravvivenza a 10 anni degli uomini con tumore della prostata in Italia è pari a 90%.

Prevalenza

In Italia si stima siano presenti quasi 484.000 persone con pregressa diagnosi di carcinoma prostatico, circa il 32% dei maschi con tumore e quasi il 15% di tutti i pazienti (tra maschi e femmine) presenti nel Paese. Il 55% di queste diagnosi è stato formulato da meno di 5 anni, il 14% da più di 10 anni e, data la biologia della malattia, la maggior parte dei casi viene riscontrata nell'età più avanzata (6.811 casi ogni 100.000 ultrasettantacinquenni). In quanto effetto combinato dell'incidenza (alta e dipendente in gran parte da forme di screening opportunistico) e della mortalità (sensibilmente più bassa e in progressivo calo), la quota di gran lunga maggiore di questi pazienti è presente al Nord (1.428 casi ogni 100.000 abitanti nel Nord-Ovest, 1.395 nel Nord-Est) rispetto al Centro (1.015) e al Sud (588)^{Tabella 29} in cui è costituita da prevalenza a breve termine, evidenziando situazioni molto differenziate rispetto alla richiesta di prestazioni sanitarie e più in generale di strategie di gestione in Sanità pubblica.

Diagnosi precoce

La maggior parte dei carcinomi della prostata è diagnosticata prima dello sviluppo dei sintomi attraverso lo screening spontaneo con il dosaggio del PSA e l'esame digito-rettale, l'ecografia prostatica e la biopsia sotto guida ecografica. Nella fase iniziale il carcinoma della prostata è in genere asintomatico. Con il progredire della malattia loco-regionale i sintomi più frequenti sono diminuzione della potenza del getto urinario, pollachiuria, ematuria, disuria e dolore perineale. Nelle fasi più avanzate della malattia, essendo lo scheletro la prima sede di metastatizzazione, è caratteristico lo sviluppo di dolore osseo, localizzato principalmente a livello del rachide. Lo screening con il PSA può identificare tumori della prostata iniziali, anche anni prima che siano apprezzabili all'esplorazione digitale o che si associno sintomi. Tuttavia, data la scarsa specificità del dosaggio del PSA, valori elevati di tali 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,⁵ mentre lo studio europeo (ERSPC)⁶ ha dimostrato una riduzione del 20% del rischio di morte per carcinoma della prostata tra gli uomini invitati a sottoporsi allo screening rispetto a quelli non invitati, anche se a prezzo di un'eccessiva sovradiagnosi.

Terapia

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

Nei pazienti con tumore della prostata localizzato esistono diverse opzioni terapeutiche:⁸ sorveglianza attiva, chirurgia o radioterapia.

La sorveglianza attiva comporta il semplice monitoraggio del decorso della malattia, con la possibilità di intervenire in caso di progressione tumorale. Si tratta di un approccio spesso proposto a pazienti che hanno una malattia a basso rischio e/o una limitata aspettativa di vita. Il programma di monitoraggio prevede la valutazione del PSA ogni 3-6 mesi, l'esplorazione digitale ogni 6-12 mesi e comporta anche l'eventuale ricorso a biopsie addizionali.

L'intervento di prostatectomia radicale prevede l'asportazione della prostata, dei testicoli vicini e dei linfonodi regionali, al fine di determinare l'eventuale interessamento metastatico. Sono possibili diversi approcci, che comprendono la chirurgia convenzionale e la chirurgia mini-invasiva laparoscopica. La chirurgia *nerve sparing* viene effettuata quando possibile per aumentare la probabilità di preservare una normale funzione sessuale.

Il trattamento radioterapico può essere erogato mediante due differenti modalità: con radioterapia a fasci esterni oppure con brachiterapia. Nel caso di radioterapia a fasci esterni, il paziente riceve le radiazioni da una sorgente esterna in 8-9 settimane. La radioterapia conformazionale e la radioterapia ad intensità modulata, permettendo una distribuzione di dose limitata al volume bersaglio con conseguente risparmio dei tessuti sani circostanti, rendono possibile un incremento della dose somministrata, e quindi un miglior controllo locale insieme ad una riduzione della tossicità.

Nei carcinomi della prostata a prognosi favorevole la radioterapia a fasci esterni consente un controllo locale sovrapponibile alla chirurgia. I pazienti con carcinoma a prognosi intermedia sono quelli che possono maggiormente beneficiare della somministrazione di alte dosi di radioterapia. Nei pazienti a rischio intermedio o alto 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 oppure l'intervento di prostatectomia seguito da ormonoterapia adiuvante. La terapia di deprivazione androgenica (o ormonoterapia) modifica gli effetti degli ormoni maschili sul tessuto prostatico e può essere effettuata mediante la castrazione chirurgica o la somministrazione di farmaci anti-androgeni.

Nei pazienti con malattia metastatica la terapia di deprivazione androgenica (o ormonoterapia) rappresenta il trattamento di scelta in prima linea. La soppressione della produzione degli androgeni viene attuata attraverso inibizione della sintesi o del rilascio di

gonadotropine ipofisarie (utilizzando analoghi LHRH) e antiandrogeni non 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 i risultati di tre studi clinici randomizzati suggeriscono che la terapia di deprivazione androgenica (ADT) più chemioterapia precoce a base di docetaxel possa migliorare la sopravvivenza globale negli uomini con carcinoma della prostata metastatico sensibile alla castrazione rispetto alla sola terapia di deprivazione androgenica. Nel trial STAMPEDE,⁹ 2.962 uomini sono stati assegnati in modo casuale a uno dei quattro diversi regimi di trattamento: 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 significativamente 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 vi era alcuna differenza significativa nella sopravvivenza globale tra i soli ADT rispetto ad ADT più acido zoledronico. Nello studio CHAARTED,¹⁰ 790 uomini con cancro alla prostata ormono-sensibile non precedentemente trattati, con evidenza radiologica di metastasi ossee, sono stati assegnati in modo casuale ad ADT più docetaxel o a sola ADT. Ad un follow-up mediano di 29 mesi, la sopravvivenza globale è risultata significativamente aumentata con la terapia chemio-ormonale rispetto alla sola ADT (mediana 58 contro 44 mesi, HR 0,61, 95% CI 0,47-0,80). Nello studio GETUG-AFU 15,¹¹ 385 uomini sono stati randomizzati ad ADT più docetaxel o sola ADT. Ad un follow-up mediano di 84 mesi, la sopravvivenza globale è risultata aumentata con la terapia chemio-ormonale rispetto alla sola ADT, ma la differenza non ha raggiunto la significatività statistica (mediana 62 mesi rispetto a 49, HR 0,88, 95% CI 0,68-1,14).

Infine una recente metanalisi ha valutato in maniera combinata i risultati di questi trial clinici confermando che l'aggiunta di docetaxel allo standard di cura (ADT) migliora la sopravvivenza nei pazienti con malattia misurabile (M1). Infatti l'hazard ratio di 0,77 ($p < 0,0001$) si è tradotto in un miglioramento assoluto nella sopravvivenza a 4 anni del 9%. Viceversa nei pazienti con malattia non misurabile (M0) non si è dimostrata alcuna evidenza di beneficio in termini di sopravvivenza globale dall'aggiunta di docetaxel (HR = 0,87; $p = 0,218$). Alla luce di queste evidenze, l'aggiunta di docetaxel ad ADT deve essere presa in considerazione come cura standard per gli uomini con cancro alla prostata ormono-sensibile M1 che iniziano il trattamento per la prima volta.¹²

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 nella malattia ormono-refrattaria determinando un aumento in sopravvivenza. Fino a poco tempo fa, le opzioni terapeutiche per i pazienti con malattia metastatica in progressione con docetaxel erano piuttosto limitate. Il mitoxantrone, gli steroidi o farmaci chemioterapici alternativi (extramustina, navelbina, paclitaxel, ecc.) rappresentavano tentativi di palliazione, in assenza tuttavia di studi randomizzati che dimostrassero un impatto sulla sopravvivenza. Recenti studi clinici hanno consentito di ampliare note-

volmente lo spettro di trattamenti disponibili nei pazienti con malattia metastatica. Un primo studio internazionale randomizzato di fase III, il TROPIC trial, ha infatti portato all'approvazione del cabazitaxel, un chemioterapico appartenente alla famiglia dei taxani, nel trattamento della malattia prostatica metastatica resistente al docetaxel.¹³ Nello studio TROPIC il cabazitaxel ha dimostrato un significativo effetto antitumorale nel carcinoma prostatico, in grado di incrementare la sopravvivenza nei pazienti metastatici rispetto al mitoxantrone (15,1 vs 12,7 mesi). Successivamente, nel luglio del 2011, sulla base di incoraggianti risultati ottenuti nel corso di uno studio di fase III randomizzato, l'Agenzia Europea del Farmaco ha approvato l'abiraterone acetato nel trattamento di pazienti con tumore della prostata metastatico che avessero ricevuto precedentemente chemioterapia con docetaxel. L'abiraterone acetato è un innovativo inibitore della biosintesi androgenica che, somministrato in associazione con prednisone a basse dosi, si è dimostrato in grado di incrementare significativamente la sopravvivenza globale (14,8 vs 10,9 mesi) e di offrire un beneficio in termini di palliazione del dolore (44% vs 27%) rispetto al placebo.¹⁴

Recentemente l'abiraterone in combinazione con prednisone è stato utilizzato in uno studio randomizzato di fase III prima della chemioterapia con docetaxel, mostrando un significativo vantaggio in termini di sopravvivenza libera da malattia rispetto al prednisone (16,5 vs 8,3 mesi), mostrando anche un trend per quanto riguarda la sopravvivenza globale.¹⁵

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

Cabozantinib è un inibitore tirosin-chinasico orale in grado di combattere il cancro alla prostata; questo farmaco ha una forte attività antitumorale che permette di aiutare gli uomini che hanno sviluppato un tumore alla prostata resistente alla castrazione. Un recente studio ha dimostrato l'efficacia di cabozantinib nell'inibire i **recettori MET e VEGF 2**, i quali svolgono un ruolo importante nella progressione e nella resistenza di questo tumore. **Questo farmaco riesce anche a bloccare la diffusione di metastasi alle ossa.** Lo studio è stato condotto su 171 pazienti che hanno ricevuto 100 mg di cabozantinib al giorno. Alla fine della ricerca, i pazienti assegnati al cabozantinib hanno mostrato un prolungamento della sopravvivenza di 23,9 settimane contro le 5,9 settimane dei pazienti assegnati al placebo.¹⁶ Sulla base di questi risultati molto promettenti è stato disegnato uno studio di fase III, denominato COMET-1, condotto su pazienti con tumore della prostata la cui malattia era progredita dopo un trattamento con docetaxel, abiraterone e/o enzalutamide. Tuttavia il farmaco non ha raggiunto l'endpoint primario che consisteva nell'aumento della sopravvivenza globale. Infatti la sopravvivenza globale del gruppo cabozantinib è stata di 11 mesi contro i 9,8 mesi del gruppo di controllo trattato con prednisone (HR 0,90; 95% CI 0,76-1,06; p = 0,212).¹⁷

Enzalutamide è un nuovo inibitore orale del segnale del recettore androgenico per il cancro prostatico avanzato. Il farmaco attacca il pathway del segnale androgenico in tre diversi modi: blocca il legame del testosterone al recettore androgenico, ostacola lo spostamento del recettore androgenico al nucleo delle cellule cancerose (traslocazione nucleare) e impedisce il legame con il DNA. Lo studio di fase III AFFIRM è un trial multinazionale randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, volto a valutare enzalutamide vs placebo in 1.199 uomini affetti da cancro prostatico avanzato e precedentemente trattati con chemioterapia a base di docetaxel. I risultati dello studio confer-

mano che enzalutamide ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo ($p < 0,0001$) della sopravvivenza globale (18,4 mesi verso 13,6), con un miglioramento mediano, rispetto al placebo, di 4,8 mesi. Lo studio ha inoltre evidenziato che enzalutamide è generalmente ben tollerato dai pazienti e ha soddisfatto tutti gli endpoint secondari.¹⁸ L'efficacia di enzalutamide è stata valutata anche nel setting pre-docetaxel nello studio di fase III PREVAIL che ha coinvolto oltre 1.700 pazienti mostrando un vantaggio significativo sia in termini di sopravvivenza libera da progressione radiologica di malattia ($p < 0,0001$) sia di sopravvivenza globale ($p < 0,0001$).¹⁹

Alpharadin (cloruro di radio-223) è un radio-farmaco ad emissioni di radiazioni alfa in sviluppo in pazienti con tumore alla prostata e metastasi ossee. Questo agente simula il metabolismo del calcio nelle ossa, e ha come bersaglio le aree ad elevato turnover osseo. Di recente sono stati presentati i dati positivi dello studio di fase III, denominato ALSYMPCA. Lo studio ha raggiunto l'endpoint primario nel migliorare significativamente la sopravvivenza globale del 44% ($p = 0,00185$) in pazienti con cancro alla prostata ormono-resistente e metastasi ossee sintomatiche. Tutti gli endpoint secondari sono stati soddisfatti, incluso il prolungamento del tempo al primo evento scheletrico.²⁰

Denosumab, un anticorpo monoclonale interamente umano che ha come target la proteina ligando di RANK (RANKL), interferisce con la maturazione degli osteoclasti inibendone il segnale, proteggendo di fatto l'osso dall'eccesso di riassorbimento mediato dall'iperattivazione osteoclastica, 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 patologia tumorale con localizzazioni ossee. Per quanto riguarda il carcinoma prostatico, i risultati più importanti sono forniti da uno studio di fase III, in doppio cieco, che ha arruolato 1.904 pazienti affetti da malattia resistente alla castrazione e metastatica all'osso, randomizzati a ricevere acido zoledronico o denosumab (120 mg sotto cute). Questo studio ha valutato il tempo di insorgenza di eventi scheletrici (SRE, skeletal-related events: frattura patologica dell'osso, necessità di trattamenti chirurgici o radioterapici, compressione midollare). Denosumab ha ritardato in modo statisticamente significativo la comparsa di SRE rispetto all'acido zoledronico (20,7 mesi vs 17,1, rispettivamente; HR 0,82, 95% CI 0,71-0,95, $p = 0,008$).²¹

I difosfonati sono analoghi del pirofosfato in grado di inibire l'attività osteoclastica attraverso diversi meccanismi tra cui l'inibizione dell'osteoclastogenesi, l'induzione dell'apoptosi dell'osteoclasta maturo e l'ostacolo meccanico dell'osteolisi della matrice ossea.^{22,23} Tra i difosfonati attualmente disponibili in commercio, l'acido zoledronico è il più potente. I risultati di uno studio di fase III, che ha reclutato 643 pazienti con metastasi ossee, randomizzati a ricevere in doppio cieco acido zoledronico ai dosaggi di 4 e 8 milligrammi o placebo, dimostrano come l'aggiunta di acido zoledronico al trattamento antineoplastico convenzionale dia luogo ad una riduzione statisticamente significativa della probabilità di insorgenza di complicanze scheletriche pari al 25% rispetto al placebo, ad una riduzione del numero complessivo di complicanze scheletriche e a un prolungamento di circa 5 mesi della mediana del tempo all'insorgenza del primo evento scheletrico; evidenziando 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, rispettivamente).²⁴

Uno studio di fase III, che ha incluso 1.822 pazienti con lesioni ossee da tumore della mammella, mieloma multiplo e tumore della prostata, ha dimostrato che l'uso dell'aci-

do 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 modalità di somministrazione può essere considerata un'opzione di trattamento accettabile.

Tuttavia recentemente è stato condotto uno studio di fase III per valutare efficacia e sicurezza di un trattamento precoce con acido zoledronico in uomini con tumore alla prostata metastatico sensibile a castrazione, assegnati a ricevere in cieco e in rapporto 1:1 acido zoledronico o un placebo. Dopo la progressione della malattia a uno status di resistente a castrazione, tutti i pazienti hanno ricevuto un trattamento in aperto con acido zoledronico. L'endpoint primario, rappresentato dal tempo al primo evento scheletrico, non è stato raggiunto in quanto il tempo mediano a tale primo evento è stato di 31,9 mesi nel gruppo acido zoledronico e 29,8 mesi nel gruppo placebo (HR = 0,97; log-rank P stratificato a una coda = 0,39) dimostrando che il trattamento precoce non era associato a un aumento del tempo al 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. 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.
6. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360:1320-8.
7. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. ESRPC Investigators Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012; 366:981-90.
8. AIOM, Linea Guida, Carcinoma della prostata, 2012, www.aiom.it
9. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387:1163.
10. Patrick-Miller LJ, Chen YH, Carducci MA, et al. Quality of life (QOL) analysis from CHAARTED: Chemohormonal androgen ablation randomized trial in prostate cancer (E3805). Abstract 5004, 2016 American Society of Clinical Oncology meeting.
11. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:149.
12. Vale CL, Burdett S, Rydzewska 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Smith DC, Smith MR, Sweeney C, et al. Cabozantinib in patients with advanced prostate cancer: results of a phase II randomized discontinuation trial. *J Clin Oncol* 2013; 31:412-9.
17. Final analysis of COMET-1: Cabozantinib (Cabo) versus prednisone (Pred) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) previously treated with docetaxel (D) and abiraterone (A) and/or enzalutamide (E). ASCO 2015.
18. 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.
19. 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-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:509.

20. Harrison MR, Wong TZ, Armstrong AJ, George DJ. Radium-223 chloride: a potential new treatment for castration-resistant prostate cancer patients with metastatic bone disease. *Cancer Manag Res* 2013; 5:1-14.
21. 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.
22. Oefelein MG, Ricchiuti WS, Conrad W, Resnick MI. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol* 2002; 168:1005-7.
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 hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1458-68.
25. Himmelstein 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

¹Gruppo di Lavoro AIOM-AIRTUM-Fondazione AIOM

mtionta@yahoo.it

²Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria, Policlinico di Modena

vitaleMariag@gmail.com

RENE	
Incidenza	I casi attesi nel 2017 di tumori del rene sono circa 13.600, 9.000 tra gli uomini e 4.600 tra le donne. Circa 11.500 casi sono localizzati nel parenchima renale e circa 2.000 nelle vie urinarie.
Mortalità	Nel 2014 sono stati 3.371 i decessi per tumore del rene (2.184 uomini e 1.187 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 il paragrafo sottostante. Per ulteriori approfondimenti consultare Linea Guida AIOM nel sito www.aiom.it
Trattamento	Leggere il paragrafo sottostante. Per ulteriori approfondimenti consultare Linea Guida AIOM nel sito www.aiom.it

Fattori di rischio

Carcinomi del parenchima renale

Riguardano oltre l'85% dei tumori maligni del rene.¹ Al fumo di sigaretta è attribuibile circa il 40% dei casi nei maschi.² L'esposizione occupazionale all'arsenico e ad altri cancerogeni chimici costituisce un ulteriore fattore di rischio.³ Tra i rischi legati alle caratteristiche personali, i principali sono stati individuati nel sovrappeso e nell'obesità (particolarmente nel sesso femminile e probabilmente attraverso il ruolo degli estrogeni).^{4,5} Al sovrappeso è attribuito circa un quarto dei casi incidenti nell'area europea.⁶ Un ulteriore fattore di rischio indipendente da obesità e fumo è rappresentato dall'ipertensione. Tra le altre possibili condizioni associate all'incidenza di questo tumore sono stati individuati l'alto numero di

gravidanze a termine, l'alto peso alla nascita, il diabete mellito, il basso consumo di frutta e verdura, pur con associazioni di minor evidenza o da confermare rispetto ai maggiori fattori citati. A fronte della larghissima quota di casi sporadici, circa il 4% dei carcinomi renali presenta trasmissione familiare con modalità autosomica dominante e insorgenza giovanile.⁸ Sono note inoltre sindromi genetiche ad alto rischio di carcinoma renale: nella sindrome di Von Hippel Lindau (VHL) da metà a 2/3 dei pazienti presentano insorgenza di cisti e carcinomi renali bilaterali;^{9,10} esistono inoltre una variante di carcinoma renale ereditario senza altre manifestazioni della VHL e una variante di carcinoma renale bilaterale di tipo papillare con anomalie citogenetiche e mutazioni nel proto-oncogene MET.¹¹ La progressiva diffusione della diagnostica per immagini ha determinato negli ultimi decenni l'aumento delle diagnosi precoci di lesioni asintomatiche, con ricaduta sui più importanti indicatori epidemiologici e i loro andamenti nel tempo.

Carcinomi della pelvi renale e delle vie urinarie

Sono costituiti dai carcinomi uroteliali, i cui fattori di rischio sono stati trattati nel contesto dei carcinomi della vescica.

Incidenza

I casi attesi nel 2017 di tumori del rene sono circa 13.600, 9.000 tra gli uomini e 4.600 tra le donne (4% e 2% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente).^{Tabella 5-6} Circa 11.500 casi sono localizzati nel parenchima renale e circa 2.000 casi nelle vie urinarie. Per quanto riguarda l'età, il tumore del rene rappresenta il 5%, il 4% e il 3% di tutti i tumori maschili e l'1%, il 2% e il 3% dei tumori femminili, nelle fasce di età 0-49 anni, 50-69 e 70+, rispettivamente.^{Tabella 7}

Si stima che il rischio di sviluppare un tumore del rene sia pari a 1 su 39 negli uomini e 1 su 90 nelle donne: il rischio è estremamente basso nelle fasce di età più giovani e aumenta progressivamente all'aumentare dell'età.^{Tabella 4 e 14} Il trend di incidenza del tumore del rene appare sostanzialmente stabile.^{Tabella 23, Figure 23A-B}

L'incidenza di questo tumore presenta negli uomini un valore simile nelle Regioni del Nord (31,9) e Centro Italia (32,0), mentre l'incidenza appare più bassa nelle Regioni del Sud (18,2); anche nelle donne i valori sono più elevati nelle Regioni del Centro-Nord (circa 13 casi per 100.000 donne) rispetto al Sud (8,0).^{Tabella 24-25}

Mortalità

Nel 2014 sono stati 3.371 i decessi per tumore del rene (2.184 uomini e 1.187 donne) in Italia, pari al 3% e 2% dei decessi per tumore, rispettivamente.^{Tabella 8-9} Per quanto riguarda le fasce di età, il tumore del rene rappresenta il 3% dei decessi in tutte le età negli uomini mentre nelle donne è responsabile dell'1% dei decessi nelle giovani e del 2% nelle ultracinquantenni.^{Tabella 10} Si stima che il rischio di morire per un tumore del rene nell'arco della vita sia di 1 su 101 uomini e 1 su 270 donne.^{Tabella 11}

La mortalità presenta una sostanziale stabilità nel tempo sia tra gli uomini sia tra le donne (rispettivamente +0,8%/anno e +1,5%/anno)^{Tabella 23, Figure 23 A-B} e un gradiente Nord-Sud in entrambi i sessi.^{Tabella 26-27}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni nei tumori del rene in Italia è pari al 71%.^{Tabella 18-19} Esiste un forte gradiente per età: la sopravvivenza a 5 anni passa dall'87% nella classe di età 15-44 anni al 56% nelle persone più anziane (75+).^{Tabella 20}

La probabilità di sopravvivere a 5 anni dalla diagnosi, essendo vissuti il primo anno, è pari all'84% nei maschi e all'85% nelle femmine, mentre a 5 anni la probabilità è pari al 92% nei maschi e all'89% nelle femmine.¹² Mediamente nel Sud Italia la sopravvivenza a 5 anni è più bassa rispetto al Centro-Nord, sia nei maschi (66%) sia nelle femmine (69%).^{Tabella 28}

Prevalenza

In Italia i pazienti con diagnosi di tumore del rene sono 130.000 (86.000 uomini e 44.000 donne).

Il tasso di prevalenza per 100.000 abitanti è pari a 205 e 226 nelle Regioni del Nord-Ovest e Nord-Est e a 178 e 99 per 100.000, rispettivamente, nelle aree del Centro e Sud Italia. Oltre il 60% dei casi prevalenti ha affrontato la diagnosi da oltre 5 anni e la proporzione maggiore di casi si osserva nella fascia di età 75+ (644/100.000).¹³

Diagnosi precoce

Il tumore del rene spesso resta clinicamente silente per la maggior parte del suo corso. Nel 30% dei casi, infatti, il riscontro è occasionale. La presenza di sintomi è spesso foriera di malattia avanzata. Nel 35% circa dei casi si presenta in fase loco-regionalmente avanzata e/o metastatica e, nel 25% circa dei casi, la malattia si ripresenta dopo chirurgia con intento curativo. Oltre il 50% dei pazienti diagnosticati in fase precoce guarisce.¹⁴ Attualmente non sono attivi programmi di screening istituzionali.

Terapia

Trattamento locale

Il trattamento di elezione per la malattia localizzata è il trattamento chirurgico, conservativo quando possibile. Piccole masse renali di diametro ≤ 4 cm, riscontrate spesso occasionalmente, sono solo in parte attribuibili a carcinoma renale aggressivo, ascrivibili allo stadio T1a.¹⁵ Nel 25% circa dei casi trattasi di carcinoma renale ad andamento indolente con limitato potenziale metastatico (carcinoma renale cromofobo, carcinoma papillare di tipo I); nel 25% dei casi trattasi di tumori benigni (angiomiolipoma, oncocitoma, adenoma metanefritico); più raramente trattasi di altre neoplasie (linfoma, sarcoma, metastasi renali).¹⁶ Attualmente le indagini radiologiche (TC, RMN, ultrasuoni) non sono in grado di discernere l'esatta natura della lesione.

La probabilità che una massa renale sia maligna, generalmente, aumenta con l'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 resecabili in pazienti non candidabili alla nefrectomia parziale o al trattamento locale ablativo.^{18,19} L'ablazione termica percutanea con radiofrequenze (RFA) o la crioablazione (CA), dopo una diagnosi istologica di certezza tramite biopsia, sono valide opzioni in casi selezionati, specialmente in pazienti fragili, con alto rischio chirurgico, monorene e/o compromissione della funzionalità renale, se si ritiene fattibile e ottenibile una radicale ablazione della lesione.²⁰

L'attenta sorveglianza è una valida opzione per i pazienti anziani e fragili con ridotta aspettativa di vita.¹⁹ Per tutti gli altri casi (stadio II e III) è raccomandata la nefrectomia radicale; la linfadenectomia non dovrebbe essere eseguita di routine ad eccezione dei

pazienti con evidenza strumentale o intraoperatoria di metastasi. La nefrectomia a scopo citoriduttivo è indicata, 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, insufficienza renale post-trattamento o 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, tutt'oggi, 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. 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 (pT3, pT4, linfonodi positivi) 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. I dati di sopravvivenza non sono ancora maturi. 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.

Si attendono i dati maturi di OS dello studio S-TRAC e i risultati degli studi SORCE (sorafenib vs placebo), PROTECT (pazopanib vs placebo), ATLAS (axitinib vs placebo) e EVEREST (everolimus vs placebo). Con l'intento di ridurre la tossicità, altri 2 studi hanno recentemente iniziato l'arruolamento con farmaci immunoterapici quali atezolimumab (IMmotion 010) e nivolumab (PROSPER) per i quali è ancora presto per avere i risultati. Recentemente sono stati resi noti i risultati del trial ARISER,²⁸ che ha randomizzato 864 pazienti con carcinoma renale ad alto rischio a girentuximab o a placebo, nel quale non è stata dimostrata differenza in DFS e OS. Il trattamento è stato, comunque, ben tollerato.

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/metastatiche²⁹ o con massivo interessamento trombotico cavale.³⁰

A tutt'oggi, tale approccio terapeutico non rappresenta lo standard e deve essere con-finato ai soli casi in cui sia impossibile eseguire una nefrectomia.³¹

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 USA³² e in Italia,³³ 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.³⁴

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 MSKCC³⁵ 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). Tale sistema deriva da un'analisi retrospettiva condotta su pazienti con carcinoma renale metastatico in trattamento con sunitinib, sorafenib o bevacizumab + interferone alfa-2a. Sono stati identificati sei fattori prognostici: PS secondo Karnofsky $<80\%$, basso livello di emoglobina ($<$ limite inferiore del *range* di normalità), calcemia elevata (calcio plasmatico corretto $>$ limite superiore del *range* di normalità), periodo dalla diagnosi al trattamento <1 anno, elevata conta assoluta dei neutrofili ($>$ limite superiore del *range* di normalità) ed elevato numero di piastrine ($>$ limite superiore del *range* di normalità). I pazienti sono stati stratificati in tre categorie di rischio: rischio favorevole (senza fattori prognostici; $n = 133$), in cui non è stata raggiunta la OS mediana e la OS a 2 anni è stata del 75%; rischio intermedio (uno o due fattori prognostici; $n = 301$), in cui la OS mediana è stata 27 mesi e la OS a 2 anni è stata del 53%; e rischio poor (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%.³⁶

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, di cui si attendono i risultati: lo studio CARMENA (NCT00930033) in cui 1.134 pazienti con neoplasia renale *in loco* e metastatici sono randomizzati a ricevere sunitinib senza nefrectomia versus la nefrectomia *d'emblée* seguita da sunitinib e lo studio EORTC SURTIME (NCT01099423) in cui 458 pazienti con neoplasia renale *in loco* sono randomizzati a ricevere sunitinib a precedere versus sunitinib a seguire la nefrectomia.

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,³⁷ bevacizumab + interferone α ³⁸ e temsirolimus³⁹ 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.⁴⁰ 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.⁴¹ 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.⁴² Sunitinib e pazopanib risultano efficaci anche nei pazienti ad alto rischio e meglio accettati ai pazienti in quanto assumibili per os rispetto al temsirolimus.⁴³ 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.⁴⁴

Sono attesi i risultati di altri studi di fase III che coinvolgono pazienti in prima linea metastatica per valutare nuovi approcci di combinazione derivanti dall'uso, potenzialmente complementare, dei nuovi farmaci immunoterapici (ad esempio: ipilimumab + nivolumab vs sunitinib; bevacizumab + atezolizumab vs sunitinib; avelumab + axitinib vs sunitinib, il vaccino AGS-003 + sunitinib (o altro standard) versus sunitinib (o altro standard).

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.

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.

La registrazione del farmaco si basa sui dati ottenuti dallo studio di fase III randomizzato, CheckMate-025,⁴⁵ 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 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 implicati nella resistenza acquisita alla terapia anti-VEGF.

Cabozantinib, attualmente in classe CNN, ha dimostrato nello studio di fase III METEOR⁴⁶ 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.⁴⁷

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 terapeutica a base di VEGFR-TKI (sunitinib e/o sorafenib). Everolimus ha dimostrato

migliore PFS rispetto al placebo + BSC. Non è stata riscontrata differenza in OS, dal momento che l'80% dei pazienti del gruppo placebo aveva ricevuto everolimus dopo progressione di malattia.⁴⁸

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.⁴⁹ 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.⁵⁰

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).⁵¹

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.⁵² 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 III⁵³ 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 ASPEN⁵⁴ 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'e-

verolimus. Lo studio di fase II ESPN,⁵⁵ 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 collettori⁵⁶ e nel carcinoma renale a componente sarcomatoide.⁵⁷

La radioterapia è un trattamento efficace nella palliazione dei sintomi e nel rallentamento della progressione di malattia nelle metastasi ossee e cerebrali.⁵⁸

Conclusioni

La continua ricerca di nuovi farmaci a bersaglio molecolare, di immunoterapici e di nuove schedule di somministrazione, quali la sequenziale o l'associazione, tende all'ottenimento di una strategia terapeutica meno tossica, più efficace e con minor sviluppo di resistenze. Con l'intento di limitare la tossicità attesa da farmaci a bersaglio molecolare, resta da stabilire con precisione la durata e la tempistica del trattamento. Dai dati preliminari emerge che, in casi selezionati con malattia metastatica a basso rischio, può essere preso in considerazione il differimento del trattamento con anti-VEGF, in alternativa all'inizio immediato⁵⁹ e che è possibile interrompere il trattamento fino a progressione in presenza di stabilità di malattia o di risposta completa duratura.⁶⁰ 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.⁶¹

La continua immissione in clinica di nuovi farmaci induce una continua rivalutazione nelle sequenze terapeutiche rispetto agli standard conosciuti.^{58,62} 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.^{58,62}

Bibliografia

1. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Eds.). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of urinary system and male genital organs. IARC Press, Lyon, 2004.
2. Parkin DM, Pisani P, Lopez AD, Masuyer R. At least one in seven cases of cancer is caused by smoking. Global estimates for 1985. *Int J Cancer* 1994; 59:494-504.
3. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1 to 42. IARC Press, Lyon, 1987.
4. International Agency for Research on Cancer. IARC handbooks of cancer prevention. Weight control and physical activity. IARC Press, Lyon, 2002.
5. Bergström A, Hsieh CC, Lindblad P, et al. Obesity and renal cell cancer—a quantitative review. *Br J Cancer* 2001; 85:984-90.
6. Bergström A, Pisani P, Tenet V, et al. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001; 91:421-30.
7. Axwijk PH, Kluijff 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, Ismaila N, Bro B, et al. Management of small renal masses: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35 (6):668-80.
19. Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol* 2009; 182:1271-9.
20. Thompson RH, Atwell T, Schmit G, et al. Comparison of partial nephrectomy and percutaneous ablation for cT1 renal masses. *Eur Urol* 2015; 67:252-9.
21. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol* 2009; 55:28-34.
22. Heng D, Wells J, Rini B, et al. 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 subset of the ASSURE randomized trial. *JAMA Oncol* 2017; doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0076.
28. Chamie K, MD, Donin NM, Klöpfer P, et al. Adjuvant weekly girentuximab following nephrectomy for high-risk renal cell carcinoma. The ARISER randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2016; Published online October 27, 2016. doi:10.1001/jamaoncol.2016.4419
29. 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.
30. Karakiewicz PI, Suardi N, Jeldres C, et al. Neoadjuvant sunitinib induction therapy may effectively down-stage renal cell carcinoma atrial thrombi. *Eur Urol* 2008; 53:845-8.
31. 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.
32. 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):djjx030.
33. AIRTUM Working Group. La sopravvivenza dei pazienti oncologici in Italia. Rapporto 2016. *Epidemiol Prev* 2017; 2 (Suppl. 1):140-3.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.

40. 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.
41. 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
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *NEJM* 2015; 19:1803-13.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: A randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:1473-82.
52. Heng DY, Choueiri TK. Non-clear cell renal cancer: features and medical management. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7:659-65.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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).
60. 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).
61. 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).
62. 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, Ospedale Humanitas Gradenigo Torino

alessandro.comandone@gradenigo.it

²SC di Oncologia, Ospedale Humanitas Gradenigo Torino

antonella.boglione@gradenigo.it

SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI	
Incidenza	Nel 2017 sono attesi circa 2.100 nuovi casi di sarcomi maligni, 1.200 tra gli uomini e 900 tra le donne.
Mortalità	Dati non disponibili.
Sopravvivenza a 5 anni	53%.
Fattori di rischio	Radiazioni, cloruro di vinile, erbicidi, edemi cronici, neurofibromatosi tipo 1.
Diagnosi	Leggere il paragrafo sottostante. Per ulteriori approfondimenti consultare Linea Guida AIOM nel sito www.aiom.it
Trattamento	Leggere il paragrafo sottostante. Per ulteriori approfondimenti consultare Linea Guida AIOM nel sito www.aiom.it

Fattori di rischio

I sarcomi dei tessuti molli (STM) sono tumori rari con un'incidenza di 5 casi su 100.000 abitanti per anno.^{1,2} Globalmente non rappresentano più dell'1% dei tumori. L'incidenza si mantiene stabile nel tempo pur con qualche tendenza alla crescita.^{1,2} Nella grande maggioranza dei casi l'eziologia di questi tumori è sconosciuta, anche se vi sono alcune dimostrate associazioni con alterazioni genetiche. La più conosciuta è l'insorgenza di MPNST (tumori maligni delle guaine maligne periferiche) in persone portatrici di neurofibromatosi di tipo 1 (NF1).³ Un altro esempio raro, ma significativo, è l'insorgenza di STM (ma anche sarcomi ossei) nei portatori di mutazioni del gene RB.⁴ In ultimo vi è un aumentato rischio di sarcomi nelle famiglie con sindrome di Li-Fraumeni con mutazione del gene oncosoppressore p53.⁵

La poliposi familiare autosomica (FAP) soprattutto nella variante della sindrome di Gardner è correlata con l'espressione di desmoidi.⁶ Fattori di rischio per STM sporadici sono alcuni carcinogeni chimici quali erbicidi con struttura fenossiacetica o clorofenoli e i loro contaminanti (diossina) utilizzati in lavori agricoli.⁷ I lavoratori esposti al cloruro di vinile manifestavano rari angiosarcomi del fegato prima della messa al bando di tale lavorazione.

Le radiazioni sono chiamate in causa per sarcomi insorti nell'area irradiata, definiti sarcomi da raggi, sia in donne trattate con radioterapia post intervento conservativo di carcinoma mammario sia in pazienti trattati con radioterapia per linfomi. I pazienti portatori di mutazione RB1 e di sindrome di Li-Fraumeni hanno una più elevata possibilità di esprimere un sarcoma da raggi.^{3,5} Le infezioni virali sono infine implicate nella manifestazione di sarcoma di Kaposi (HNV8), ma tale malattia, al di là del nome che persiste, non è considerata un vero STM.⁸ Il linfedema cronico postmastectomia o da filariasi o da altre cause può predisporre allo sviluppo di un angiosarcoma in tale sede (sindrome di Stewart-Treves).

In considerazione della rarità dei STM e della ubiquità della loro 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

I sarcomi dei tessuti molli sono un gruppo eterogeneo di neoplasie maligne rare, caratterizzate da oltre 50 sottotipi diversi, pur ad incidenza differente.

I tumori benigni dei tessuti molli sono certamente più numerosi delle forme maligne: il rapporto è di 5 casi di sarcomi su 100.000 abitanti all'anno rispetto a oltre 300 casi su 100.000 abitanti all'anno per le forme benigne.¹

Il riconoscimento e la definizione degli istotipi specifici nei STM costituisce una necessità inderogabile, sia dal punto di vista diagnostico per uniformità di diagnosi, sia prognostico, sia per impostare una corretta terapia medica (*histology driven*). La classificazione corrente emanata dalla OMS nel 2013 si basa sull'integrazione tra morfologia, immunofenotipo e genotipo.¹¹

A causa delle incertezze nella diagnosi, la reale incidenza dei STM e dei singoli sottotipi è stata frequentemente sottostimata. Pur con tutte le difficoltà dovute alla corretta classificazione di queste neoplasie nei registri di popolazione, l'incidenza dei STM sembra essere abbastanza simile nelle diverse Nazioni: si contano infatti circa 3.000 casi anno in Gran Bretagna su 60 milioni di abitanti,¹ 12.000 casi negli USA su 300 milioni di abitanti.² In Italia i casi di sarcomi sono approssimativamente 2.000 all'anno.^{12, Tabella 5}

Nel mondo i STM colpiscono 2,8-5,1 soggetti ogni 100.000 ogni anno con una lieve maggiore incidenza nei maschi (rapporto M:F 1,1:1).¹²

Incidenza in Italia

Nel 2017 sono attesi circa 2.100 nuovi casi di sarcomi maligni, 1.200 tra gli uomini e 900 tra le donne,^{Tabella 5} (pari all'1% dei tumori totali, in entrambi i sessi). Il tumore è più frequente nelle fasce di età giovanili in cui rappresenta il 2% dei tumori negli uomini e l'1% nelle donne: molto più rara è l'incidenza negli ultracinquantenni. Il rischio di sviluppare un sarcoma è più elevato negli uomini (1 su 275) che nelle donne (1 su 445).^{Tabella 4} in entrambi i sessi il rischio cresce all'aumentare dell'età. L'incidenza al Nord Italia è lievemente superiore rispetto alle Regioni del Centro-Sud, sia nelle donne sia negli uomini.^{Tabella 24-25}

I STM possono manifestarsi in ogni parte del corpo, ma circa il 70% è localizzato nelle estremità e nei cingoli, il 10% nel tronco, il 10% nel retroperitoneo. Il restante 5% nei visceri e 5% nel distretto ORL.¹⁰

Il 60% dei STM è localizzato nei tessuti profondi e le loro dimensioni sono in genere maggiori di quelli localizzati a livello superficiale che rappresentano il 30% del totale.¹⁰

Circa il 10% dei pazienti con STM ha già metastasi, soprattutto polmonari, alla diagnosi.

Tra gli operati, il 50% circa è destinato a manifestare secondarietà polmonari dopo l'exeresi della neoplasia primitiva.¹³

Mortalità

Secondo i dati AIRTUM questi tumori rappresentano lo 0,5% dei decessi oncologici in entrambi i sessi. Il rischio di morire è pari a 1 su 728 negli uomini e 1 su 1026 nelle donne.^{Tabella 11} La mortalità non mostra differenze rilevanti per area geografica.^{Tabella 26-27}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con sarcomi dei tessuti molli è pari a 65%, uguale in donne e uomini. La probabilità di sopravvivere a 5 anni, partendo dal primo anno dalla diagnosi, è del 75% o del 91% se tale valutazione viene effettuata al quinto anno. Si evidenziano percentuali di sopravvivenza a 5 anni diverse per macroaree geografiche: Centro-Nord Italia (66-67%) e Sud (57%).^{Tabella 28}

La prognosi migliore è legata:^{13,15}

- 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,¹³ ma vanno sempre considerate in un ambito di trattamento pluridisciplinare.

Prevalenza

In Italia i pazienti con diagnosi di sarcoma sono 21.437. Il tasso di prevalenza, per 100.000 abitanti è pari a 42 nelle Regioni del Nord e 33 e 30 nelle aree del Centro e Sud Italia. Quasi il 70% dei casi prevalenti ha ricevuto la diagnosi da oltre 5 anni. La proporzione maggiore di casi prevalenti si osserva nella fascia di età 75+ (92/100.000).

Terapia

Ogni decisione terapeutica nell'ambito dei STM deve essere operata in ambito pluridisciplinare.^{9,10} La chirurgia è il trattamento primario dei STM in fase localizzata. Si richiede che la malattia sia asportata in maniera completa e circondata da uno strato di tessuto sano. La semplice enucleazione di un sarcoma predispone quasi inevitabilmente ad una recidiva locale per l'assenza di una vera capsula intorno al tumore e per la presenza di microsatelliti 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 microsatelliti di sarcoma.¹⁸

Le barriere anatomiche sono costituite da fasce muscolari, tendini, avventizia dei grandi vasi, periostio, perinervio, membrane sinoviali.^{17,18}

I tumori che nascono in aree così ben delimitate si definiscono intracompartimentali. Al di fuori di queste aree ben definite o nel retroperitoneo sono detti extracompartimentali e pongono maggiori problemi di radicalità.¹⁷

L'intervento si definisce radicale quando si verifica l'asportazione in blocco del sarcoma e del compartimento e il risultato prognostico è equiparabile ad un'amputazione.¹⁷

Se invece intorno al sarcoma si asporta solo uno strato di tessuto sano, l'intervento si definisce ampio, con rischi di recidiva locale del 10-30%. Se la resezione cade all'interno della pseudo capsula, l'intervento è marginale con rischi di recidive del 30-60%. Se infine l'exeresi cade nel tumore, l'intervento è intralesionale e ha un rischio di ricaduta pressoché totale.¹⁷

La definizione del margine adeguato dipende da numerosi fattori quali il tipo istologico, i trattamenti preoperatori praticati, la presenza di barriere anatomiche, il corretto marcamento dei margini con inchiostro di china e l'orientamento del pezzo chirurgico.

Per definizione gli interventi in aree extracompartimentali non sono mai radicali. Il risultato può essere migliorato con un trattamento radiante pre o postchirurgico.¹⁷

La presenza di margini positivi espone non solo ad un aumentato rischio di recidiva locale ma può influenzare la sopravvivenza.¹⁶ Quando possibile la presenza di un margine positivo va affrontata con un intervento di radicalizzazione.

Il trattamento di un STM in sede superficiale deve tenere conto che i margini a livello di cute e sottocute devono essere ampi perché i tessuti superficiali hanno minore capacità di contenere la crescita neoplastica.

A livello degli arti e dei cingoli la scelta dell'intervento differisce a seconda che il STM sia in area compartimentale o extracompartimentale e va pianificata in ambito pluridisciplinare per ridurre se possibile l'ampiezza dell'intervento, garantendo comunque la radicalità, eventualmente con l'applicazione di una chemioterapia o radioterapia preoperatoria.^{9,10,13}

I sarcomi del retroperitoneo pongono dei grossi problemi dal punto di vista terapeutico.

La chirurgia ha infatti dei limiti di qualità, essendo il retroperitoneo extracompartimentale per definizione. La prognosi è spesso legata al rischio di recidiva locale e solo più tardivamente alla comparsa di metastasi. Inoltre i sarcomi di tale sede sono spesso diagnosticati molto tardivamente, quando hanno raggiunto volumi estremamente importanti.

Recentemente si è dimostrato come l'effettuazione di interventi più estesi rispetto a quelli di semplice exeresi del STM con asportazione in blocco del tumore e degli organi circostanti (chirurgia multiviscerale) possa offrire dei risultati migliori nel controllo di malattia.¹⁹ Non tutte le Scuole di Chirurgia sostengono e adottano tale impostazione.

Trattamento adiuvante e neoadiuvante.

In caso di intervento chirurgico radicale o compartimentale, la radioterapia adiuvante può essere omessa.

Una chirurgia ampia è seguita da radioterapia se il sarcoma è G2-G3, profondo o di dimensioni >5 cm.^{9,10,13}

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.^{9,10,13}

La chemioterapia adiuvante nei STM operati radicalmente è oggetto di discussione ormai da più di 30 anni, poiché i dati di sopravvivenza per i pazienti trattati e guariti localmente variano dal 30 al 90% e la sopravvivenza in molti casi è legata alla comparsa di metastasi a distanza, soprattutto polmonari.

L'applicazione di un trattamento chemioterapico postoperatorio dovrebbe dunque ridurre il rischio di metastasi a distanza.

Molteplici sono gli studi effettuati su questo argomento dagli anni '80 del secolo scorso, a cui si associano due metanalisi.^{9,10,13,20}

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).^{20,21}

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.^{20,21}

Un successivo studio dell'EORTC²² ha invece offerto risultati del tutto contrari, non evidenziando alcun beneficio per la chemioterapia né in controllo locale o a distanza della malattia né sulla sopravvivenza.

Pertanto la chemioterapia adiuvante nei STM operati radicalmente è ancora oggetto di dibattito e se applicata va utilizzata in caso di STM profondi, di alto grado, operati radicalmente e preferibilmente in persone con buon performance status vista la elevata tossicità dei trattamenti.^{9,10}

La radioterapia e la chemioterapia adiuvante non vanno mai intese come salvataggio di interventi inadeguati che vanno necessariamente sottoposti a nuova chirurgia presso un Centro di riferimento.^{9,10,13}

Più recentemente i trattamenti ancillari alla chirurgia possono essere praticati come terapie neoadiuvanti. I trattamenti neoadiuvanti possono portare ad un migliore controllo locale con più facile operabilità. Inoltre l'inizio precoce della chemioterapia potrebbe anticipare l'effetto sulle micrometastasi portando ad un migliore controllo sistemico della malattia.^{23,24}

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 citoreducente per facilitare un intervento conservativo e sterilizzare i foci metastatici causa di ricomparsa della malattia a distanza con scopo neoadiuvante propriamente detto. In questa ultima accezione può sostituirsi alla terapia adiuvante.^{9,10,23}

In studi clinici controllati il tasso di risposta della neoplasia primitiva si aggira sul 30-40%, ma un intervento più conservativo rispetto a quello pianificato è ottenibile solo nel 20-30% dei casi.²³

I farmaci utilizzati con finalità neoadiuvante sono generalmente un'antraciclina (adriamicina o epirubicina) con ifosfamide. Lo studio italiano dell'Italian Sarcoma Group (ISG) ha posto a confronto due bracci di trattamento: farmorubicina e ifosfamide, 3 cicli preoperatori comuni ai 2 bracci → intervento chirurgico → solo controllo verso altri 2 cicli della stessa chemioterapia dopo la chirurgia, dimostrando l'equivalenza delle due strategie, sia nel controllo locale che della malattia a distanza. Sembra dunque che tre cicli di polichemioterapia preoperatoria contenente antracicline siano da consigliare. La chemioterapia preoperatoria è dunque un trattamento proponibile in tutte le presentazioni con reseccabilità dubbia o in cui ci si attenda una qualche marginalità. Se possibile e clinicamente indicato, 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'istotipo²⁴ 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.

Per i sarcomi del retroperitoneo gli studi di radioterapia ± chemioterapia neoadiuvante, volti a ridurre il volume della malattia e permettere un intervento chirurgico radicale, hanno esplorato fattibilità e tossicità, senza però poter dare informazioni sicure in merito alla loro efficacia. Nei sarcomi retroperitoneali il trattamento neoadiuvante non può ad oggi essere considerato standard.^{9,10}

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 reseccabile e malattia polmonare non reseccabile 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.^{9,10}

La chemioterapia standard nei sarcomi metastatici è basata sulle antracicline come trattamento di prima linea.

L'associazione polichemioterapica con ifosfamide (AI) o dacarbazina (MAID) offre un maggior numero di risposte ma non benefici sulla sopravvivenza. La combinazione va proposta in caso di necessità di controllo di malattia per un potenziale intervento successivo e con paziente in buon performance status.²⁷

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.^{28,29}

Negli angiosarcomi l'alternativa all'antraciclina sono: taxolo monofarmaco,³⁰ gemcitabina + taxotere²⁸ o gemcitabina monofarmaco.³¹

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 sinovialsarcomi;³³
- nel leiomiomasarcoma uterino e non la combinazione gemcitabina ± taxotere ha offerto buoni risultati in seconda linea;²⁸
- ifosfamide a dosi di 14 g/m² ha dimostrato attività di seconda linea nei MPNST e in altri sarcomi anche se pretrattati con lo stesso farmaco ma a dosi <10 g/m²;³⁴
- pazopanib è l'unico farmaco a bersaglio molecolare approvato come seconda linea e successive in molte forme istologiche tranne il liposarcoma;³⁵
- eribulina in corso di approvazione ha dimostrato attività nei leiomiomasarcomi metastatici pretrattati e nel liposarcoma;³⁶
- in prima linea l'associazione di un'antraciclina + olaratumab, un anti-PDGFR, sembra offrire vantaggi sia in PFS (*progression free survival*) che in sopravvivenza;³⁷
- nel 2015 è stata valutato il ruolo della *best supportive care* in alternativa alla chemioterapia con risultati positivi per la chemioterapia sulla sopravvivenza e sul controllo dei sintomi;³⁸
- vi sono molte esperienze, ma limitate nei numeri e nella potenza dello studio, su nuovi agenti nei STM metastatici pretrattati. Tutte queste esperienze, pur avendo dimostrato una certa potenziale attività, restano non approvate dalle Autorità Regolatorie nazionali e sono per il momento da considerare off label.

Citiamo gli inibitori di mTOR nei tumori di origine vascolare (tumore fibroso solitario [TFS] e PEComa), al pari di sunitinib nel TFS e nel sarcoma alveolare delle parti molli dove è attivo il cediranib.^{9,10,39}

Nei sarcomi con la traslocazione di Alk (tumore miofibroblastico infiammatorio e sarcoma alveolare delle parti molli) ha nuovamente dimostrato un'interessante attività cediranib.^{9,40}

In generale tutti i pazienti con sarcoma metastatico possono giovare nell'aderire a protocolli sperimentali che utilizzino farmaci diversamente non disponibili.

La radioterapia ha un importante ruolo anche nel trattamento della malattia metastatica: nel controllo di masse sarcomatose non operabili, di metastasi dolorose o che causano dispnea o sintomi da invasione e da infiltrazione.

In conclusione i sarcomi dei tessuti molli sono un gruppo di malattie a prognosi differente a seconda del tipo istologico, della sede di origine, della possibilità di trattamento

chirurgico radicale e della sensibilità ai trattamenti farmacologici e radianti. La terapia, proprio per la sua complessità, deve essere pianificata in sede multidisciplinare. È ormai chiaramente dimostrato che adottare i dettami delle linee guida e concentrare i casi in Centri ad elevato volume di trattamento sono atteggiamenti necessari che conducono ad un esito terapeutico e a una prognosi migliore.

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. The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl. 3): 102-12.
10. AAVV. AIOM, Associazione Italiana di Oncologia Medica. Linee Guida per sarcomi dei tessuti molli e GIST 2015; 4-6.
11. AAVV. WHO classification of tumours of soft tissue and bone. Fletcher CD, Hogendoorn PC, Mertens F, eds. 2013; 14-21.
12. AIRTUM AIOM. I numeri del cancro in Italia 2015. Tabella 3.
13. Clark MA, Fisher C, Judson I, et al. Soft-tissue sarcomas in adult. *NEJM* 2005; 353:701-11.
14. AAVV. Survival of cancer patients in Europe, 1999-2007: the Eurocare 5 study. Minicozzi P, Otter R, Prmic-Zakely M, Francisci S, eds. *Eur J Cancer* 2015; 2099-268.
15. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, et al. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas on the extremities. *J Clin Oncol* 1996; 14:1679-89.
16. Gronchi A, Verderio P, De Paoli A, et al. Quality of surgery and neoadjuvant combined therapy in the ISG-GEIS trial on soft tissue sarcomas of limbs and trunk wall. *Ann Oncol* 2013; 24:817-23.
17. Enneking WF, Spigner 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. 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 data sets. *J Clin Oncol* 2013; 31:1639-55.
20. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma in adult: meta-analysis of individual data. *Lancet* 1997; 350:1647-54.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
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. 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.
29. 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.
30. Italiano A, Cioffi A, Penel N, et al. Comparison of doxorubicin and weekly paclitaxel efficacy in metastatic angiosarcomas. *Cnc* 2012; 118:3330-6.
31. 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.
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, Maki RG, Italiano A, et al. Randomized, open-label, multicenter, phase III study of eribulin versus dacarbazine in patients (pts) with leiomyosarcoma (LMS) and adipocytic sarcoma (ADI). *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl., Abstr LBA10502).
37. Tap WD, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomized phase 2 trial. *The Lancet* 2016; 388: 488-97.
38. Kawai A, Araki N, Sugiura H, et al. Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy versus best supportive care in patients with advanced translocation-related sarcoma: a randomized, open label, phase 2 study. *Lancet Oncology* 2015; 16:406-16.
39. 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.
40. Butrynski JE, D'Adamo DR, Hornick JL, et al. Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. *N Engl J Med* 2010; 363:1727-33.

Sistema nervoso centrale

GIUSEPPE LOMBARDI¹, VITTORINA ZAGONEL² E AIRTUM WORKING GROUP

¹Dipartimento di Oncologia Clinica e Sperimentale, Oncologia Medica 1, Istituto Oncologico Veneto – IRCCS Padova
giuseppe.lombardi@iov.veneto.it

²Dipartimento di Oncologia Clinica e Sperimentale, Oncologia Medica 1, Istituto Oncologico Veneto – IRCCS Padova
vittorina.zagonel@iov.veneto.it

SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Incidenza	In Italia sono attesi nel 2017 6.000 nuovi casi di tumori maligni del sistema nervoso centrale (SNC).
Mortalità	Nel 2014 si sono verificati 4.237 decessi per tumori maligni del SNC.
Sopravvivenza a 5 anni	28% 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 il paragrafo sottostante. Per ulteriori approfondimenti consultare Linea Guida AIOM nel sito www.aiom.it
Trattamento	Leggere il paragrafo sottostante. Per ulteriori approfondimenti consultare Linea Guida AIOM nel sito www.aiom.it

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 corioide, meningiomi maligni e tumori embrionali) rientrano nella definizione RARECARE di tumori rari.² Fra i fattori di rischio, le esposizioni a radiazioni gamma e X sono definite dalla IARC cancerogeni del Gruppo 1 (agenti per i quali vi è sufficiente evidenza di effetto carcinogeno nell'uomo) per i tumori del SNC; per l'esposizione a campi elettromagnetici (inclusi quelli derivanti dall'uso di telefoni cellulari) è riconosciuta invece una limitata evidenza negli esseri umani (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/Table4.pdf>). Alcune sindromi genetiche sono associate a un maggior sviluppo di tumori del SNC, ad esempio le neurofibromatosi (tipo 1 e tipo 2) e la sindrome di Li-Fraumeni. Inoltre è stato osservato un maggior rischio di tipo familiare non associato a sindromi genetiche note.

Incidenza

Sono circa 6.000 i casi attesi di tumori maligni nel 2017, l'1,6% di tutti i nuovi casi di tumore, con circa il 55% di questi diagnosticati tra gli uomini.^{Tabella 5-6} Le stime dei Registri non includono le metastasi cerebrali. Nel tempo l'andamento dei tassi d'incidenza standardizzati per età è stabile in entrambi i sessi. I tassi d'incidenza non mostrano fluttuazioni geografiche rilevanti fra Nord, Centro e Sud Italia.^{Tabella 23, Figura 25 A-B}

Si tratta complessivamente di tumori di maggiore rilevanza nella popolazione giovanile. Tra i soggetti di età inferiore a 15 anni i tumori del SNC sono infatti al 3° posto in termini di frequenza, rappresentando il 13% di tutti i tumori. Tra i 15 e i 19 anni rappresentano circa il 7% del totale dei tumori.³

Nella casistica dei Registri Tumori italiani, il 61% dei tumori del sistema nervoso centrale è confermato cito-istologicamente. Tra i casi di conferma microscopica, il 90% è rappresentato da gliomi, il 3% da tumori embrionali. Tra i gliomi, i tumori astrocitici sono il 79%, oligodendroglioma e gliomi misti il 10%, ependimomi il 5%. I gruppi morfologici considerati sono basati sulla classificazione ICD-O-3 e descritti nel capitolo 4 del volume IX del Cancer Incidence in Five Continents (<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/sp160/index.php>).

Mortalità

Nel 2014 in Italia si sono verificati 4.237 decessi per tumori maligni del cervello e del sistema nervoso centrale, il 56% dei quali tra gli uomini.^{Tabella 8} Questi tumori rappresentano la dodicesima causa di morte, pari al 2,5% del totale dei decessi per tumori maligni. Nel tempo l'andamento dei tassi di mortalità standardizzati per età è stabile in entrambi i sessi. Come già riportato per l'incidenza, anche per la mortalità non si osserva, nell'ambito del nostro Paese, alcun particolare trend geografico.

Sopravvivenza

I più recenti dati di sopravvivenza italiani mostrano valori a 5 anni dalla diagnosi nel complesso modesti e simili fra uomini (23%) e donne (26%).^{Tabella 18-19} Bisogna ricordare

che il dato presentato è un valore medio di popolazione e, come già accennato, il termine tumori del SNC include tumori molto diversi anche dal punto di vista della prognosi. L'andamento della sopravvivenza per tumori del SNC è solo marginalmente aumentato nel corso del tempo. È presente, inoltre, una forte diminuzione della sopravvivenza al crescere dell'età, sia tra gli uomini sia tra le donne.

Prevalenza

Quasi 44.000 italiani, nel 2017, hanno avuto una precedente diagnosi di tumore del SNC, pari a circa l'1% degli oltre 3 milioni di casi prevalenti stimati. A dimostrazione di come il termine tumori del SNC includa forme con diversa prognosi, circa la metà dei casi prevalenti (47%) era stata diagnosticata da oltre 20 anni. Dei casi prevalenti, la maggioranza (63% fra gli uomini e 71% fra le donne) può essere considerata guarita (su base di parametri statistici). Il tempo trascorso per poter considerare raggiunta la guarigione varia con l'età, e per i più giovani (0-44 anni) è di circa 7 anni.⁴

Diagnosi precoce

La maggior parte dei tumori del SNC viene diagnosticata a seguito della comparsa di sintomi. Fino ad ora non sono riconosciuti test efficaci a livello di popolazione per una diagnosi precoce. I pazienti affetti da sindromi ereditarie associate a un rischio elevato anche per questi tumori devono essere valutati caso per caso. Per quanto riguarda la prevenzione primaria, una domanda in parte irrisolta è il ruolo dei telefoni cellulari. Infatti, le conclusioni della IARC non sono condivise da altre agenzie (ad esempio, US CDC, Food and Drug Administration, European Commission Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks). Nel dubbio e nell'attesa di studi confermativi, l'American Cancer Society suggerisce, a chi nutre preoccupazioni per questa esposizione, di limitarne l'uso, soprattutto ai bambini, e di usare gli auricolari.

Terapia

Glioblastoma

Tra i tumori primitivi del sistema nervoso centrale (SNC) il glioblastoma rappresenta il tumore maligno più frequente nell'adulto. Il trattamento standard consiste nella chirurgia seguita da radioterapia e chemioterapia.

L'obiettivo della chirurgia è quello di ottenere una diagnosi istologica, ridurre i sintomi dovuti all'aumento della pressione intracranica e prolungare la sopravvivenza. Un recente studio multicentrico ha valutato in maniera prospettica 345 pazienti con nuova diagnosi di glioblastoma: 125 sottoposti a *gross total resection*, 148 a chirurgia parziale e 72 a biopsia. L'analisi multivariata ha evidenziato come la *gross total resection* rappresenti un fattore prognostico indipendente per una maggiore sopravvivenza rispetto alla sola biopsia o alla chirurgia parziale.⁵ La temozolomide, un farmaco chemioterapico ad azione alchilante, in associazione alla radioterapia postchirurgica rappresenta il trattamento standard. Stupp et al.,⁶ in uno studio randomizzato, prospettico e multicentrico di fase III, hanno valutato 573 pazienti sottoposti a sola radioterapia (60 Gy) o in associazione a temozolomide. I pazienti arruolati avevano un ECOG PS ≤ 2 e un'età ≤ 70 anni. I pazienti del braccio sperimentale assumevano la temozolomide contemporaneamente alla radioterapia e per successivi 6 cicli. La mediana di sopravvivenza dei pazienti che avevano ricevuto

il trattamento combinato risultava significativamente maggiore rispetto ai pazienti trattati con la sola radioterapia (14,6 vs 12,1 mesi, $p < 0,001$). Anche la percentuale dei pazienti in vita dopo 2 anni dall'inizio del trattamento risultava più alta nel gruppo sperimentale (26,5% vs 10,4%). Tale 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

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.⁹ 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* ($p = 0,06$).¹⁰

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.¹¹ Inoltre, una recente metanalisi ha dimostrato che l'aggiunta di un farmaco antiangiogenetico alla terapia standard non aumenta l'efficacia del trattamento. Tra i farmaci ad azione antiangiogenetica, solamente il bevacizumab ha dimostrato di prolungare il tempo mediano di progressione.¹²

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,¹³ 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.¹⁴ Il tempo mediano di progressione è risultato essere maggiore nei pazienti del gruppo sperimentale (7,1 mesi vs 4,0 mesi, $p = 0,001$); anche la sopravvivenza è risultata più lunga nei pazienti trattati con TTF (20,5 mesi vs 15,6 mesi; $p = 0,004$).

Al momento della recidiva, le opzioni terapeutiche da offrire al paziente sono limitate. Un reintervento può essere eseguito in circa il 20% dei pazienti,¹⁵ 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,¹⁶ lomustina¹⁷ e procarbazine¹⁸ 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.¹⁶⁻¹⁹ 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; $p = 0,001$).²⁰

Per quanto riguarda l'efficacia del bevacizumab, uno studio randomizzato di fase III, EORTC 26101,²¹ e una recente metanalisi hanno dimostrato che tale farmaco non comporta un aumento della sopravvivenza.¹²

Gliomi anaplastici

Il trattamento standard dei gliomi anaplastici prevede una resezione chirurgica più ampia possibile seguita da un trattamento adiuvante.²² 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.^{23,24} Nello studio NOA-04,²⁵ i pazienti con glioma anaplastico sono stati randomizzati a ricevere o sola radioterapia (braccio 1) o trattamento chemioterapico con temozolomide o PCV (braccio 2). Al momento della recidiva, i pazienti del braccio 1 ricevevano PCV o temozolomide, mentre i pazienti del braccio 2 venivano irradiati. Il tempo mediano alla progressione e la sopravvivenza sono risultati comparabili tra i 2 bracci. Questi dati sono stati confermati ad una seconda analisi con un follow-up mediano di 9,5 anni. Sembra che esista una maggiore efficacia del PCV rispetto alla temozolomide in pazienti con glioma anaplastico aventi 1p19q codeleto e IDH1 mutato.²⁶ 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.^{27,28} 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.²⁹

Gliomi diffusi di basso grado

L'intervento chirurgico con asportazione più ampia possibile della lesione può rappresentare il trattamento iniziale.³⁰ 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*.³¹ 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. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Guyotat J, Signorelli F, Frappaz D, et al. Is reoperation for recurrence of glioblastoma justified? *Oncol Rep* 2000; 7:899-904.
16. 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; 6:98542.
17. 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.
18. 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.
19. Lombardi G, Della Puppa A, Zustovich F, et al. The com-

- bination of carmustine wafers and fotemustine in recurrent glioblastoma patients: A monoinstitutional experience. *Biomed Res Int* 2014; 678191.
20. 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.
 21. Wick W, Brandes AA, Gorlia T, et al. Phase III trial exploring the combination of bevacizumab and lomustine in patients with first recurrence of a glioblastoma: The EORTC 26101 trial. *Neuro Oncol* 2015; 17:v1-v1.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. Van Den Bent MJ, Erridge S, Vogelbaum MA, et al. Results of the interim analysis of the EORTC randomized phase III CATNON trial on concurrent and adjuvant temozolomide in anaplastic glioma without 1p/19q co-deletion: An intergroup trial. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Abstr LBA 2000).
 30. 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.
 31. 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 2016 sono attesi circa 13.000 nuovi casi di carcinoma gastrico.
Mortalità	Nel 2014 sono state osservate 9.557 morti per questa neoplasia delle quali il 60% nei maschi.
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumore dello stomaco in Italia è pari al 31,8% 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 cardiacali 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 il paragrafo sottostante. Per ulteriori approfondimenti consultare Linea Guida AIOM nel sito www.aiom.it
Trattamento	Leggere il paragrafo sottostante. Per ulteriori approfondimenti consultare Linea Guida AIOM nel sito www.aiom.it

I tumori dello stomaco possono essere divisi topograficamente in due grandi categorie: tumori del cardias e tumori dello stomaco propriamente detto. Questi rappresentano due entità distinte da un punto di vista epidemiologico, biologico, genetico e clinico e necessitano, pertanto, di una trattazione separata all'interno dei diversi paragrafi.

Nell'ultimo decennio si è registrato un decremento di incidenza del cancro gastrico distale con un contemporaneo incremento delle neoplasie originate dal cardias e dalla giunzione gastro-esofagea, che rappresentano attualmente circa il 40% di tutti i tumori dello stomaco. I dati epidemiologici e morfologici, tuttavia, dimostrano che la maggior parte degli adenocarcinomi della giunzione gastro-esofagea presenta elementi che li accomuna più all'adenocarcinoma dell'esofago che a quello gastrico.

Fattori di rischio

Non cardias

L'infezione da *Helicobacter pylori* (HP) rappresenta il principale fattore di rischio, soprattutto per i carcinomi di tipo intestinale dell'antro gastrico.¹ Concorrono, spesso con effetti interattivi, l'abitudine al fumo, la storia familiare e le abitudini alimentari: il basso consumo di verdura e frutta e l'alto consumo di carni rosse, di cibi conservati con sale, nitrati e 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'infiammazione 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

Quasi 13.000 nuovi casi di carcinoma gastrico sono attesi nel 2017, attualmente all'ottavo posto tra gli uomini e al sesto tra le donne (4% di tutti i tumori nei maschi e 4% nelle femmine).^{Tabella 5-6} Questo ordine di frequenza è per la quasi totalità da attribuire all'incidenza in età avanzata (oltre i 70 anni).^{Tabella 7} Si tratta di una forma tumorale la cui frequenza è in calo da tempo in entrambi i sessi: -3,4% e -3,0% all'anno nell'ultimo periodo esaminato rispettivamente tra uomini e donne.^{Tabella 23, Figure 10 A-B} La presenza in Italia di un'area geografica tradizionalmente ad alto rischio (Appennino tosco-romagnolo e marchigiano) e di abitudini dietetiche protettive al Sud condiziona le differenze territoriali osservate. Rispetto ad un'incidenza annuale al Nord di 35,9 casi/100.000 abitanti nei maschi e di 17,7 nelle femmine, il Centro presenta un aumento del 10% negli uomini e del 16% nelle donne, mentre il Sud fa registrare una riduzione del 31% tra gli uomini e del 28% tra le donne.^{Tabella 24-25}

Mortalità

Nel 2014 sono state osservate 9.557 morti per questa neoplasia (ISTAT) (delle quali il 60% nei maschi).^{Tabella 8} Con il 6% tra i decessi per tumore sia nei maschi sia nelle femmine il carcinoma gastrico occupa il quinto posto,^{Tabella 9} con una presenza più incisiva nell'età medio-avanzata.^{Tabella 10} Negli ultimi anni la tendenza del fenomeno appare in netta diminuzione (-3,9%/anno nei maschi, -2,7% nelle femmine) analogamente a quanto avviene per l'incidenza.^{Tabella 23, Figure 10A-B} A livello nazionale i tassi più alti si osservano, coerentemente con i dati di incidenza, al Centro-Nord mentre le Regioni meridionali appaiono nettamente più protette (-29% nei maschi, -20% nelle femmine rispetto al Nord).^{Tabella 26-27}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumore dello stomaco in Italia è pari al 31,8%.^{Tabella 18-19} Presenta valori decrescenti all'aumentare dell'età: la sopravvivenza a 5 anni è pari a 39,8% tra i giovani (15-44 anni) e a 21,6% tra gli anziani (75+).^{Tabella 20}

Tra le diverse aree geografiche italiane non si osservano sostanziali differenze di sopravvivenza.^{Tabella 28} La sopravvivenza a 10 anni dei pazienti con tumore dello stomaco in Italia è pari al 29%.

Prevalenza

Circa 81.000 persone (59% uomini) vivono in Italia con una diagnosi di carcinoma gastrico; il 2% di tutti i soggetti con tumore. Il 19% di questa coorte si trova a meno di 2 anni dalla diagnosi, il 36% entro i 5 e il 43% oltre i 10 anni. Si tratta per lo più, anche per questo tumore, di pazienti oltre i 75 anni di età, tra i quali si osservano 630 persone ogni 100.000 residenti (il doppio rispetto ai 60-74enni, quasi 9 volte rispetto ai 45-59enni). Le differenze tra aree geografiche sono, anche in questo caso, sensibili e determinate *in primis* dalle differenze di incidenza tra il Centro-Nord (137 persone ogni 100.000 nel NO, 162 al Nord-Est, 180 al Centro) e il Sud, con una proporzione di "sole" 70 persone/100.000, conseguenza principalmente di una minore incidenza della malattia.

Diagnosi precoce

Nei Paesi occidentali, diversamente da quanto avviene in Giappone, lo screening del carcinoma gastrico non è proponibile sia per la relativa bassa incidenza della neo-

plasia, sia perché non esistono studi randomizzati in questi Paesi finalizzati a valutarne l'efficacia. Purtroppo i sintomi vaghi e aspecifici degli stadi iniziali rendono difficile una diagnosi precoce. Il controllo dell'infezione da HP e più corrette abitudini alimentari potrebbero contribuire a ridurre ulteriormente l'incidenza di questa neoplasia.

Terapia

La chirurgia rappresenta il trattamento principale ad intento curativo nei pazienti con tumore dello stomaco distale e della giunzione gastro-esofagea. Purtroppo, ancora oggi il tasso di recidive loco-regionali o a distanza appare rilevante anche dopo chirurgia radicale o, nella maggior parte dei casi, tali neoplasie sono più frequentemente diagnosticate in uno stadio localmente avanzato/metastatico.

Non cardias

La chirurgia (gastrectomia totale/subtotale) con linfadenectomia D2, che comprende almeno 15 linfonodi, rappresenta il gold standard in caso di malattia localizzata o localmente avanzata operabile. Tale trattamento determina una riduzione delle recidive loco-regionali e della mortalità tumore-correlata rispetto alla linfadenectomia D1 anche nei risultati a lungo termine del Dutch trial condotto su popolazione occidentale.⁶

Per quanto riguarda i trattamenti adiuvanti, diversi studi hanno investigato il ruolo della chemioterapia e della radioterapia in tale setting, da sole o in associazione. Nonostante i numerosi studi condotti nei Paesi occidentali, i risultati sono stati contrastanti e nella maggior parte dei casi non è stato possibile dimostrare un vantaggio significativo per la chemioterapia in termini di sopravvivenza globale o libera da malattia rispetto alla sola chirurgia. Tra i regimi chemioterapici che hanno mostrato un vantaggio in sopravvivenza globale ricordiamo la fluoropirimidina orale S1 nella popolazione asiatica (vantaggio del 10% in OS a 5 anni)⁷ e Xelox (CLASSIC trial: vantaggio del 15% in DFS a 3 anni).⁸ Diverse metanalisi sui dati della letteratura hanno evidenziato come la chemioterapia adiuvante produca una riduzione del rischio relativo di morte pari al 18% rispetto alla sola chirurgia con un beneficio in sopravvivenza globale del 5,8% a 5 anni e del 7,4% a 10 anni, indipendentemente dal tipo di regime chemioterapico impiegato.⁹ Attualmente, alla luce di tali dati, nei pazienti affetti da tumore gastrico in stadio II e III, sottoposti a trattamento chirurgico e linfadenectomia D2, è indicata una monochemioterapia adiuvante a base di fluoropirimidine; alternativamente può essere considerata la combinazione di fluoropirimidine e oxaliplatino.

Il ruolo del trattamento combinato chemioradioterapico dopo chirurgia radicale è ancora discusso. Nello studio INT-116 la chemioterapia con 5-fluorouracile in combinazione con la radioterapia dopo chirurgia migliora la sopravvivenza globale rispetto alla sola chirurgia in pazienti sottoposti ad una chirurgia non ottimale (linfadenectomia D0 e D1)¹⁰ anche dopo 10 anni di follow-up.¹¹ Nei pazienti sottoposti a chirurgia ottimale (linfadenectomia D2), invece, lo studio ARTIST ha dimostrato che l'associazione della radioterapia riduce il rischio di recidiva rispetto alla sola chemioterapia a base di capecitabina/cisplatino, ma solo nel sottogruppo di pazienti con linfonodi positivi, mentre tale dato non è confermato negli altri sottogruppi.¹² Risultati analogamente negativi derivano dal recente studio CRITICS¹³ (chemioterapia perioperatoria secondo schema EOX/ECX vs chemioterapia preoperatoria seguita, dopo chirurgia, da chemioradioterapia postoperatoria) che non ha dimostrato differenze in termini di OS

tra i due trattamenti postoperatori dopo una linfadenectomia almeno D1. Sulla base di tali dati, attualmente l'impiego della radiochemioterapia adiuvante è suggerito per i pazienti che abbiano ricevuto una chirurgia subottimale (resezioni 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 bassa compliance dei pazienti al trattamento chemioterapico adiuvante, è stata valutata l'efficacia della chemioterapia perioperatoria (pre e postchirurgica) nel carcinoma gastrico operabile rispetto alla sola chirurgia. I due studi di fase III conclusi in tale setting e rappresentati dallo studio MAGIC¹⁴ (ECF perioperatorio vs chirurgia da sola) e dallo studio FNLC ACCORD 07¹⁵ (CDDP/5FU perioperatorio vs chirurgia da sola) hanno dimostrato come il trattamento chemioterapico perioperatorio determini un vantaggio statisticamente significativo in sopravvivenza globale rispetto alla chirurgia da sola, oltre a determinare un vantaggio significativo anche in termini di retrostadiazione del tumore e in termini di resezioni curative.

Cardias

Nonostante la chirurgia rimanga la principale modalità ad intento curativo per queste neoplasie, la maggior parte dei pazienti sottoposti a resezione R0 muore entro 2 anni dall'intervento, mentre per i pazienti con tumore localmente avanzato è spesso impossibile eseguire una resezione completa. Per tali motivi numerosi studi hanno valutato il ruolo dei trattamenti neoadiuvanti con l'utilizzo della chemioterapia, da sola o integrata al trattamento radiante.

Il ruolo della chemioterapia neoadiuvante nei pazienti con carcinoma della giunzione gastro-esofagea è supportato da diversi studi clinici randomizzati e da alcune meta-analisi che mostrano, nell'adenocarcinoma operabile, un beneficio assoluto di circa il 7% nella sopravvivenza a 2 anni e una riduzione del rischio relativo del 10%. In particolare, lo studio del Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party del 2002 (MRC) ha randomizzato 802 pazienti potenzialmente operabili e con adenocarcinoma (66%) a ricevere o no due cicli di chemioterapia neoadiuvante con cisplatino e 5-fluorouracile, mostrando che, per il braccio di CT neoadiuvante, la sopravvivenza a 2 anni è stata significativamente maggiore (43% versus 34% per la sola chirurgia), nonostante l'alta mortalità riscontrata (10-11%).¹⁶ I dati dello studio a lungo termine, raccolti da Allum et al.¹⁷ dopo un follow-up di 6 anni, confermano il beneficio in termini di OS e DFS a favore dei pazienti che hanno ricevuto chemioterapia (16,8 vs 13,3 mesi, $p = 0,03$) con un aumento complessivo della sopravvivenza a 5 anni del 6%. Tra gli studi a favore del trattamento neoadiuvante ritroviamo anche il MAGIC¹⁴ e l'ACCORD 07¹⁵ che hanno arruolato una significativa percentuale di pazienti con tumore cardiale, dimostrando, in particolare, che il maggior beneficio derivante dall'impiego del trattamento perioperatorio si riscontra proprio nelle neoplasie prossimali. Recentemente, diversi studi hanno valutato il ruolo del docetaxel nel setting neoadiuvante.^{18,19} Tra questi, è da ricordare uno studio di fase II randomizzato di chemioterapia neoadiuvante che ha mostrato la significativa superiorità in termini di risposte complete patologiche per lo schema FLOT (5-FU, oxaliplatino e docetaxel) quando confrontato con il regime ECX con un buon profilo di tollerabilità.²⁰ Le attuali raccomandazioni suggeriscono che nell'adenocarcinoma reseccabile (stadio II e III) della giunzione gastro-esofagea è consigliabile un programma

di terapia perioperatoria con regimi a due farmaci (5-FU/cisplatino), mentre l'utilizzo di regimi a tre farmaci contenente docetaxel necessita di ulteriori conferme e non rappresenta, ad oggi, lo standard terapeutico.²¹

Per quanto riguarda il trattamento combinato chemioradioterapico neoadiuvante, lo studio POET²² ha evidenziato un trend positivo per la chemioradioterapia preoperatoria rispetto alla sola chemioterapia neoadiuvante (sopravvivenza a 3 anni: 47,7% vs 27%, $p = 0,07$; pCR: 16% vs 2%) anche ad un recente update a 7 anni,²³ nonostante tale studio sia stato interrotto precocemente e non sia stata raggiunta la significatività statistica. È interessante, inoltre, notare come la retrostadiazione linfonodale dopo terapia primaria abbia determinato un vantaggio in sopravvivenza all'analisi per sottogruppi. Anche nello studio CROSS,²⁴ che ha utilizzato uno schema settimanale a base di carboplatino e paclitaxel associato a RT (41,5 Gy), la chemioradioterapia ha mostrato vantaggi statisticamente significativi in termini di sopravvivenza mediana rispetto alla sola chirurgia. Tali risultati sono stati recentemente confermati ad un follow-up di 5 anni.²⁵ Deve essere tuttavia sottolineato che lo studio ha arruolato sia tumori squamosi dell'esofago sia adenocarcinomi della giunzione gastroesofagea e che il beneficio maggiore è stato osservato per le forme squamose, caratterizzate da una maggiore propensione alla recidiva locale rispetto alla diffusione metastatica. Di contro, negli adenocarcinomi gastroesofagei il beneficio conseguibile con tale approccio non appare dissimile da quello che è possibile conseguire con la sola chemioterapia perioperatoria. Con queste precisazioni, l'approccio integrato chemioradioterapico preoperatorio deve 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).²⁶ Per quanto riguarda gli schemi chemioterapici utilizzati, la polichemioterapia determina un vantaggio maggiore rispetto alla monoterapia; pertanto, regimi a due farmaci comprendenti composti del platino (cisplatino/oxaliplatino) e fluoropirimidine (5-fluorouracile/capecitabina) rappresentano attualmente lo standard di cura, determinando una sopravvivenza mediana di 10-12 mesi. Nei pazienti che presentano un buon performance status è possibile valutare l'utilizzo di regimi chemioterapici a tre farmaci, quali ECF e DCF (studio TAX-325),²⁷ che hanno dimostrato una maggiore efficacia (OS 9,2 vs 8,6 mesi per DCF), ma con un significativo aumento di tossicità, mentre una migliore tollerabilità è stata riscontrata per il regime a tre farmaci EOX (epirubicina, oxaliplatino e capecitabina, studio REAL-2).²⁸ La fluoropirimidina orale S1, che ha mostrato ottimi risultati nella popolazione orientale, non è attualmente indicata nella popolazione occidentale a causa dell'elevata tossicità evidenziata in tali pazienti. I regimi contenenti irinotecano (FOLFIRI) rappresentano un'ulteriore opzione terapeutica nel trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma dello stomaco metastatico con un buon profilo di tollerabilità.

Nonostante l'impiego della polichemioterapia, però, la sopravvivenza mediana di questi pazienti si attesta ancora intorno agli 11 mesi, costituendo il rationale per lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche basate su farmaci a bersaglio molecolare da associare ai trattamenti chemioterapici standard. Tra i bersagli maggiormente studiati

ritroviamo il recettore HER-2, iperespresso in circa il 20% dei carcinomi dello stomaco (più frequente nei tumori della giunzione esofago-gastrica (24-32% vs 9-18% delle forme distali) e nel sottotipo intestinale (16-34% vs 6-7% nel sottotipo diffuso e 14-20% nei tumori misti). Sebbene finora HER-2 non abbia dimostrato un ruolo prognostico nei tumori dello stomaco, è ormai noto il suo ruolo predittivo nei confronti della terapia con trastuzumab. Lo studio registrativo ToGA²⁹ ha dimostrato, infatti, che l'aggiunta di trastuzumab al trattamento chemioterapico standard (cisplatino e fluorouracile) determina un vantaggio in termini di OS di 2,7 mesi (13,8 vs 11,1 mesi) nei pazienti HER-2 positivi rispetto al braccio chemioterapico di controllo. Tale beneficio è più consistente se si considera il sottogruppo ad elevata espressione del recettore (HER2+++ o HER2++/FISH positivi) in cui il beneficio derivante dall'aggiunta dell'anticorpo si è attestato sui 4,2 mesi. Altri farmaci biologici sono stati valutati in combinazione con la chemioterapia a base di cisplatino e fluoropirimidina in studi di fase III. Studi di prima linea in corso stanno valutando nel carcinoma gastrico avanzato farmaci anti-HER2 di seconda generazione, quali il pertuzumab in associazione al trastuzumab e chemioterapia (studio JACOB), mentre l'aggiunta di lapatinib al trattamento con capecitabina e oxaliplatino nei pazienti HER-2 positivi (studio LOGiC)³⁰ 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)³¹ e panitumumab (studio REAL3)³² non hanno evidenziato negli studi di fase III un vantaggio in combinazione con la chemioterapia nel trattamento di prima linea del tumore dello stomaco. Analoghi risultati negativi sono emersi con l'impiego di anticorpi anti-MET quali rilotumumab (studio RILOMET-1).³³

Per quanto riguarda l'angiogenesi, il bevacizumab, un anticorpo monoclonale anti-VEGFA, non ha dimostrato di migliorare in maniera statisticamente significativa la sopravvivenza globale dei pazienti con malattia metastatica rispetto alla chemioterapia da sola quando utilizzato in prima linea.³⁴ Promettenti risultati dell'immunoterapia sono stati osservati nella malattia avanzata con anticorpi monoclonali anti-PD-1 quale il pembrolizumab e il nivolumab anche in pazienti in progressione dopo più linee di chemioterapia³⁵ e studi di fase III in prima linea sono attualmente in corso.

Nel trattamento di seconda linea i migliori risultati sono stati ottenuti con l'utilizzo del ramucirumab, un anticorpo monoclonale diretto contro il VEGFR2: sia in monoterapia (studio REGARD)³⁶ sia in combinazione con il paclitaxel settimanale (studio RAINBOW)³⁷ 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. La prosecuzione del trattamento con farmaci anti HER2 come il TDM-1 al momento della progressione dopo chemioterapia e trastuzumab non ha mostrato invece alcun beneficio rispetto alla chemioterapia da sola.³⁸

Bibliografia

- Correa P, Piazuelo MB, Camargo MC. Etiopathogenesis of gastric cancer. *Scand J Surg* 2006; 95: 218-24.
- World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research, 2007; 265-70.
- Fitzgerald RC, Caldas C. Familial gastric cancer – clinical management. *Best Pract Res Gastroenterol* 2006; 20:735-43.
- Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999; 36: 873-80.
- Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340:825-31.
- Songun I, Putter H, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 439-49.
- Sasako M, Dakuramoto S, Katai H, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II-III gastric cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29 (33):4387-93.
- Bang YI, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2012; 379:315-21.
- GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group. Benefit of Adjuvant Chemotherapy for Resectable Gastric Cancer. A Meta-analysis. *JAMA* 2010; 303:1729-37.
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345:725-30.
- Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012; 30 (19):2327-33.
- Lee J, Lim DH, Kim S, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: The ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2012; 30:268-73.
- Verheij M, Jansen EPM, Cats A, et al. A multicenter randomized phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy in resectable gastric cancer: First results from the CRITICS study. *J Clin Oncol* 2016; 34 [Suppl.; Abstr 4000].
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:11-20.
- Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: a FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29:1715-21.
- 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.
- Roth AD, Fazio N, Stupp R, et al. Swiss Group for Clinical Cancer Research. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol* 2007; 25 (22):3217-23.
- Alderson D, Langley RE, Nankivell MG, et al. Neoadjuvant chemotherapy for resectable oesophageal and junctional adenocarcinoma: results from the UK Medical Research Council randomised OE05 trial (ISRCTN 01852072). *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl.) Abstr 4002.
- Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:1697-708.
- Cunningham D, et al. Neoadjuvant chemotherapy for resectable oesophageal and junctional adenocarcinoma: results from the UK Medical Research Council randomised OE05 trial (ISRCTN 01852072). *ASCO* 2015.
- Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; 27 (6):851-6.
- Stahl M, Riera-Knorrenschild J, Stuschke M. Preoperative chemoradiotherapy and the long-term run in curative treatment of locally advanced esophagogastric junction adenocarcinoma: Update of the POET phase III study. *J Clin Oncol* 2016; 34 [Suppl.; Abstr 4031].
- 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.
- 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.
- Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and

- metaanalysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; 24:2903-9.
27. 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.
 28. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358:36-46.
 29. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:687-97.
 30. Hecht JR, Bang YJ, Qin SK, et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin in HER2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastro-oesophageal adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC. A randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2016; 34:443-51.
 31. Lordick F, Kang YK, Chung HC, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised open-label phase II study. *Lancet Oncol* 2013; 14:490-9.
 32. Waddell T, Chau I, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 4: 481-9.
 33. Cunningham D, Tebbutt NC, Davidenko I, et al. Phase III, randomized, double-blind, multicenter, placebo (P)-controlled trial of rituximab (R) plus epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) as first-line therapy in patients (pts) with advanced MET-positive (pos) gastric or gastro-oesophageal junction (G/GEJ) cancer: RILOMET-1 study. *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl; Abstr 4000).
 34. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011; 30:3968-76.
 35. Bang YJ, Chung HC, Shankaran V, et al. Relationship between PDL1 expression and clinical outcomes in patients with advanced gastric cancer treated with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) in KEY-NOTE-012. *J Clin Oncol* 2015; 33:15S, Abstr 4001.
 36. 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.
 37. 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.
 38. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol* 2017; 18 (5):640-53.

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 2017 sono attesi circa 9.400 nuovi casi di tumore del testa-collo, 7.200 tra gli uomini e 2.200 tra le donne.
Mortalità	Nel 2014 sono stati 2.917 i decessi per tumori del testa-collo (labbra, cavità orale e faringe; dati ISTAT), 2.011 negli uomini e 906 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 il paragrafo sottostante. Per ulteriori approfondimenti consultare Linea Guida AIOM nel sito www.aiom.it
Trattamento	Leggere il paragrafo sottostante. Per ulteriori approfondimenti consultare Linea Guida AIOM nel sito www.aiom.it

Il distretto testa-collo raccoglie un gruppo di neoplasie di varie sedi anatomiche (lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe NAS, laringe) accomunate dall'epitelio di tipo squamoso e dalla condivisione di alcuni fattori di rischio oncologico (ad esempio, fumo e alcool).

Nel presente rapporto sono indicati con la dizione tumori della testa e del collo le neoplasie delle vie aerodigestive superiori, VADS, che non includono i tumori delle ghiandole salivari, quelli dei seni nasali e paranasali.

Fattori di rischio

L'alcool e il tabacco sono i due più importanti fattori di rischio per i tumori della testa e del collo, in particolare per i tumori del cavo orale, dell'orofaringe, dell'ipofaringe e della laringe.¹⁻⁴

Almeno il 75 per cento dei tumori della testa e del collo sono causati dal tabacco e dall'alcool.⁵ Le persone che usano sia il tabacco sia l'alcool sono a maggior rischio di sviluppare questi tumori rispetto alle persone che usano uno solo dei due fattori.⁵⁻⁷

Le infezioni da tipi cancerogeni di *Papilloma virus* umano (HPV), soprattutto HPV-16, sono un fattore di rischio per alcuni tipi di tumori della testa e del collo, in particolare i tumori dell'orofaringe che coinvolgono le tonsille o la base della lingua.⁸⁻¹⁰

L'esposizione professionale alle polveri di legno è un fattore di rischio per il cancro rinofaringeo.^{11,12}

Incidenza

Nel 2017 sono attesi circa 9.400 nuovi casi di tumore del testa-collo, 7.200 tra gli uomini e 2.200 tra le donne e rappresentano circa il 3% e l'1% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente.^{Tabella 5-6}

Per quanto riguarda le fasce di età, i tumori del testa-collo rappresentano il 5% dei tumori giovanili negli uomini e nella fascia 50-69 anni (dove sono la quinta neoplasia più frequente), e il 3% negli uomini ultrasessantenni; nelle donne sono l'1% in tutte le fasce di età.^{Tabella 7}

Il rischio di sviluppare un tumore del testa-collo è più elevato sia negli uomini (1 su 41) sia nelle donne (1 su 182): in entrambi i sessi il rischio aumenta all'aumentare dell'età.^{Tabella 14}

Il trend di incidenza appare in diminuzione, statisticamente significativa, sia negli uomini (-1,9% per anno) sia nelle donne (-1,3% per anno).^{Tabella 23, Figure 8 A-B}

L'incidenza mostra, negli uomini, tassi più elevati al Nord (29,4 per 100.000), seguito dal Sud e dal Centro (24,4 e 22,6, rispettivamente); nelle donne esiste invece un gradiente Nord-Sud: si registrano tassi più elevati per le regioni del Nord e del Centro (7,0 e 5,4 per 100.000 rispettivamente) che tendono a ridursi nelle Regioni meridionali (4,8 per 100.000).^{Tabella 24-25}

Mortalità

Nel 2014 sono stati 2.917 i decessi per tumori del testa-collo (labbra, cavità orale e faringe; dati ISTAT),^{Tabella 8} 2.011 negli uomini e 906 nelle donne, in Italia, pari al 3% e all'1% dei decessi per tumore in entrambi i sessi, rispettivamente. Negli uomini la percentuale è un po' più elevata per le persone fino a 69 anni d'età, nelle donne non ci sono differenze per età.

Il trend di mortalità dei tumori del testa-collo appare stabile negli uomini e nelle donne.^{Tabella 23, Figure 8 A-B}

La mortalità mostra tassi lievemente più elevati nelle Regioni del Nord, sia negli uomini sia nelle donne.^{Tabella 26-27}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni nei tumori del testa-collo in Italia è pari al 57%.^{Tabella 18-19}

La probabilità di sopravvivere a 5 anni dalla diagnosi, essendo vissuti il primo anno, è pari a 68% negli uomini e 74,3% 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 (59,4- 58,6%), Centro (54,5%) e Sud (57,3%).^{Tabella 28}

La sopravvivenza a 10 anni dei pazienti con tumore del testa-collo in Italia è pari al 48%.

Prevalenza

In Italia i pazienti con diagnosi di tumore del testa-collo sono 113.165 (84.737 uomini e 28.428 donne).¹⁴

Il tasso di prevalenza per 100.000 abitanti è più alto al Nord rispetto al Centro-Sud.^{Tabella 29}

Oltre il 67% dei casi prevalenti ha affrontato la diagnosi da oltre 5 anni e la proporzione maggiore di casi prevalenti si osserva nella fascia di età 75+ (783/100.000).¹⁴

Diagnosi precoce

La diagnosi precoce gioca un ruolo importante nei risultati a distanza del trattamento.

Infatti, le neoplasie identificate in fasi precoci e soprattutto senza 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 alcool) sono responsabili della stragrande maggioranza dei casi. Quest'ultimo aspetto rende facile l'identificazione delle categorie a rischio e l'indirizzo mirato di campagne di screening.

Le difficoltà sono legate alla scarsa recettività della popolazione target e alla relativa rarità della malattia.

Da alcuni anni comunque, l'Associazione Italiana di Oncologia Cervico-Cefalica (AIOCC) ha patrocinato campagne di sensibilizzazione che coinvolgono a rotazione le principali città italiane.

Terapia

Diagnosi e stadiazione sono indispensabili per definire la strategia terapeutica.

La diagnosi si fa con esame istologico di lesioni sospette identificate in genere durante una visita specialistica otorinolaringoiatrica o maxillo-facciale. Più raramente a seguito della comparsa di una adenopatia laterocervicale.

La stadiazione richiede la pan-endoscopia della regione, per il rischio di seconda neoplasia sincrona, e la valutazione strumentale con RMN, TC e PET. Quest'ultima non è indicata come esame di routine per la stadiazione loco-regionale, ma concorre ad escludere la presenza di metastasi o di secondi tumori in altre sedi, e il suo utilizzo, anche in considerazione del costo, deve essere deciso di caso in 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 molti casi superiore alla TC, 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. Esistono dimostrazioni che i pazienti il cui trattamento è deciso e impostato nell'ambito di un gruppo multidisciplinare hanno una prognosi significativamente superiore rispetto ai pazienti trattati dal singolo specialista.¹⁸

Il trattamento di scelta dei tumori localmente avanzati può comprendere la chirurgia e/o la chemioterapia, mentre il trattamento radioterapico è di regola sempre indicato, o come alternativo alla chirurgia o come adiuvante alla stessa.

La definizione di malattia non operabile si basa sulle seguenti situazioni: controindicazioni mediche all'intervento chirurgico, controindicazioni tecniche all'intervento chirurgico (i casi veramente non reseccabili) e situazioni in cui il beneficio clinico non giustifica i costi estetici e funzionali della demolizione chirurgica.¹⁹ Nei casi in cui la possibilità di cura sia sovrapponibile con le diverse metodiche disponibili, chirurgiche o non chirurgiche, il desiderio del paziente diventa l'unica modalità di scelta fra le stesse.

La chemioterapia è indicata in associazione alla radioterapia adiuvante quando l'intervento chirurgico non sia stato radicale (margini di resezione infiltrati o troppo vicini ai limiti della neoplasia) o quando i linfonodi metastatici presentino rottura capsulare. È invece sempre indicata in associazione alla radioterapia quando il trattamento esclude la chirurgia. Il farmaco chemioterapico da utilizzare in combinazione con la radioterapia è il cisplatino. Non ci sono evidenze che aggiungere un secondo farmaco durante il trattamento concomitante chemioradioterapico migliori i risultati. In situazioni particolari e comunque mai quando il trattamento combinato sia adiuvante ad una precedente chirurgia, la chemioterapia può precedere il trattamento radiante (chemioterapia neoadiuvante).

In questo caso il regime di riferimento è la combinazione di cisplatino, fluorouracile e docetaxel.²⁰

Anche il cetuximab, un farmaco a bersaglio molecolare, può essere utilizzato in combinazione con la radioterapia nei casi non chirurgici.²¹ Non esistono studi di confronto diretto fra cetuximab e cisplatino e, mentre il beneficio del cisplatino è confermato da molti studi e metanalisi, quello del cetuximab è dimostrato in un solo studio clinico. Per questo motivo il cetuximab dovrebbe essere considerato principalmente nei casi in cui il trattamento chemioradioterapico potrebbe non essere tollerato dal paziente con conseguente rischio per il risultato finale.

Preservazione d'organo

Per preservazione d'organo s'intende il trattamento non chirurgico di un tumore operabile, allo scopo di limitare i danni cosmetici e funzionali legati alla chirurgia demolitiva. Si applica principalmente, ma non solo, ai tumori della laringe.

I trattamenti utilizzabili sono sempre una combinazione di chemioterapia e radioterapia. Si può utilizzare la chemioterapia neoadiuvante con cisplatino, fluorouracile e taxotere seguita da radioterapia.²² La chemioradioterapia concomitante con cisplatino è un'altra metodica utilizzabile. Tuttavia, l'analisi a 10 anni dello studio RTOG 91-11 ha mostrato un rischio di morte più elevato rispetto al trattamento neoadiuvante.²³ In alternativa può essere utilizzata la chemioradioterapia alternata²² che è gravata da una minore tossicità rispetto alle due precedenti. Purtroppo quest'ultima metodica richiede una stretta interazione fra radioterapista e oncologo medico ed è difficilmente organizzabile nella pratica clinica di tutti i giorni.

Tumori a genesi virale

Due tipologie di tumori della testa e del collo sono a genesi virale.

Il primo è il tumore indifferenziato del rinofaringe, chiamato in passato linfoepitelio-ma o tumore di Schmincke. È un tumore che si sviluppa nel rinofaringe ed è collegato al virus di Epstein-Barr (EBV). Si distingue dagli altri carcinomi squamosi per una spiccata aggressività sistemica. È infatti il tumore con la più alta tendenza a dare metastasi in altri organi. La sua presenza è associata alla dimostrazione del DNA virale nel sangue e le variazioni del DNA circolante sono indicatori precoci di risposta ai trattamenti e di recidiva di malattia.

Il trattamento di elezione è la chemioradioterapia basata sull'uso del cisplatino. Non è ancora chiaro se aggiungere chemioterapia adiuvante o neoadiuvante possa migliorare la prognosi.

Il secondo tipo è il tumore squamoso della tonsilla o della base lingua p16 positivo che è associato all'infezione da *Papilloma virus* umano (HPV). Questa neoplasia colpisce soggetti giovani e non esposti ai classici fattori di rischio (fumo e/o alcool). È caratterizzata da un rapido interessamento linfonodale, ma anche da minori danni genetici, cosa che la rende particolarmente sensibile a chemioterapia e radioterapia. Infatti la prognosi dei tumori orofaringei HPV positivi è decisamente migliore rispetto alle forme HPV negative. Mantiene però la stessa capacità di dare metastasi a distanza del tumore HPV negativo, anche se in tempi più lunghi. Una particolarità delle forme metastatizzate è la mancanza di organi bersaglio preferiti: sono possibili metastasi in ogni organo e/o apparato.²⁴

Sono in corso studi per valutare la possibile de-intensificazione dei trattamenti, ma ad oggi queste forme devono essere trattate come le forme HPV negative. Tuttavia, vi-

sta l'alta sensibilità a chemio e radioterapia, i trattamenti non chirurgici sono in genere preferibili.

Malattia recidivata e/o metastatica

In alcuni casi è possibile trattare la recidiva con chirurgia di salvataggio, ottenendo ancora il controllo del tumore. Più raramente anche la re-irradiazione può ottenere ottimi risultati. Anche la resezione di una eventuale metastasi polmonare singola può ottenere il controllo della malattia.

Nella maggioranza dei casi però la recidiva può essere trattata solo a scopo palliativo, con chemioterapia, al fine di prolungare la sopravvivenza e mantenere un'accettabile qualità di vita.

Il trattamento migliore in questo caso è l'associazione di cisplatino e fluorouracile con il cetuximab.²⁵

L'immunoterapia nei tumori della testa e del collo ha mostrato di poter essere attiva in una certa quota di pazienti dopo l'uso della terapia palliativa e di poter migliorare significativamente la sopravvivenza in una quota minima, ma costante, di lungo-sopravvivenenti.²⁶

Per questo motivo l'immunoterapia con inibitori dei check-point è stata approvata dalla FDA negli Stati Uniti ed è in corso di approvazione anche in Europa da parte dell'EMA, in pazienti con malattia recidivata e/o metastatica, dopo fallimento di una precedente terapia palliativa.

Bibliografia

- Gandini S, Botteri E, Iodice S, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *International Journal of Cancer* 2008; 122 (1):155-64.
- Hashibe M, Boffetta P, Zaridze D, et al. Evidence for an important role of alcohol- and aldehyde-metabolizing genes in cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2006; 15 (4):696-703.
- Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Journal of the National Cancer Institute* 2007; 99 (10):777-89.
- Boffetta P, Hecht S, Gray N, et al. Smokeless tobacco and cancer. *The Lancet Oncology* 2008; 9 (7):667-75.
- Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Research* 1988; 48 (11):3282-7.
- Tuyns AJ, Estève J, Raymond L, et al. Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). *International Journal of Cancer* 1988; 41 (4):483-91.
- Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2009; 18 (2):541-50.
- Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29 (32):4294-301.
- Adelstein DJ, Ridge JA, Gillison ML, et al. Head and neck squamous cell cancer and the human papillomavirus: summary of a National Cancer Institute State of the Science Meeting, November 9-10, 2008, Washington, D.C. *Head and Neck* 2009; 31 (11):1393-422.
- Gillison ML, D'Souza G, Westra W, et al. Distinct risk factors profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type-16 negative head and neck cancers. *Journal of the National Cancer Institute* 2008; 100 (6):407-20.
- Yu MC, Yuan JM. Nasopharyngeal Cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr., eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2006.
- Yu MC, Yuan JM. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Seminars in Cancer Biology* 2002; 12 (6):421-9.
- AIOM AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2015. Intermedia Editore, Brescia 2015.
- AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. Italian cancer figures,

- report 2014: Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6 Suppl. 1):1-144.
15. Singh D, Sahoo S, Gupta V, et al. Latest advancements in imaging of oral and maxillofacial neoplasm: A comprehensive review. *J Oral Maxillofac Radiology* 2013;1:37-42.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. Yousem DM, Gad K, Tufano RP. Resectability issues with head and neck cancer. *Am J Neuroradiol* 2006; 27:2024-36.
 20. 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. 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.
 26. Economopoulou P, Kotsantis I, Psyrri A. The promise of immunotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: combinatorial immunotherapy approaches. *ESMO Open* 2017; 1:e000122.doi:10.1136/esmoopen-2016-000122

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 2017 sono attese 2.500 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 il paragrafo sottostante. Per ulteriori approfondimenti consultare Linea Guida AIOM nel sito www.aiom.it
Trattamento	Leggere il paragrafo sottostante. Per ulteriori approfondimenti consultare Linea Guida AIOM nel sito www.aiom.it

Fattori di rischio

Le neoplasie testicolari sono classicamente suddivise in **germinali** (forme **seminomatose** e **non seminomatose**) e **non germinali** (di derivazione dallo stroma specializzato), oltre ad una ristretta categoria di forme miste.

Neoplasie germinali

Le aree centrali europee (Svizzera, Germania, Danimarca e Ungheria) e settentrionali (Norvegia) costituiscono i territori a più alta incidenza nel mondo (8-13x100.000), insieme alle popolazioni Maori in Australia (unica popolazione non europea ad alta incidenza. Una bassa incidenza si riscontra in Africa, Asia e Caraibi (2x100.000)).¹ L'incidenza di queste forme, estremamente eterogenee per biologia, morfologia e comportamento clinico, interessa tutto l'arco della vita incluso il periodo neonatale, aumenta durante la pubertà con un picco in III-IV decade di vita e presenta un ulteriore piccolo incremento nelle ultime decadi. Le curve d'incidenza per età hanno un andamento simile per le forme seminomatose e non seminomatose, con queste ultime che precedono di circa 10 anni le prime. In Europa, nelle aree a più alto rischio, l'incremento d'incidenza rilevato per tutto il '900 ha avuto un'interruzione nelle coorti di maschi nati durante la II guerra mondiale (definito *birth cohort*). Il motivo di tale fenomeno non ha trovato una spiegazione precisa, ma documenta una presenza non costante (nella storia recente) dei fattori di rischio, un processo cancerogenetico strettamente dipendente dalla presenza di rischi individuali e ambientali e una propensione ad ammalare acquisita precocemente nel corso della vita. La premessa che ha sempre guidato lo studio dei rischi delle neoplasie germinali è che la malattia inizia in età fetale e consiste nella differenziazione anomala della popolazione cellulare primordiale per effetto di condizioni anomale già presenti nel periodo prenatale. Le condizioni di rischio maggiori per questo tipo di tumori sono state da tempo identificate nella predisposizione genetica, nel criptorchidismo, che presenta un rischio relativo (RR) di 5-10 volte (per entrambi i testicoli) e nell'ipo/atrofia che aggrava ulteriormente il rischio in queste condizioni. Possibile, ma più sfumata, l'associazione con l'ipospadia (in un quadro sindromico di disgenesia gonadica) e con l'ernia inguinale.² Evidenze di rischio sono state riscontrate attraverso studi caso/controllo con basso peso alla nascita e prematurità, altri fattori minori riguardano l'ultimogenitura (ultimi fratelli in ordine di nascita), l'età della madre al parto, l'ittero neonatale e la placenta ritenuta.³ Il rischio di insorgenza di neoplasie germinali è aumentato nei maschi sterili o sub-fertili probabilmente attraverso fattori comuni coinvolti sia nell'infertilità sia nella cancerogenesi. Non sono segnalate forti evidenze di rischi in età adulta: possibile tuttavia un ruolo da parte dell'ipoattività fisica, del livello socio-economico (alto). Un ruolo di alto rischio sembra essere giocato dall'immunodepressione esogena o iatrogena mentre non ci sono evidenze nei confronti di esposizioni occupazionali. Il ruolo degli estrogeni endogeni materni sullo sviluppo degli embrioni e sul rischio di tumori germinali, sostenuto per molti anni, è oggi sostanzialmente abbandonato e l'attenzione è concentrata sull'esposizione materna "ambientale" (le cosiddette *everyday living conditions*) ad estrogeni e anti-androgeni,⁴ anche se con evidenze al momento deboli. Non sono state registrate differenze tra rischi verso forme seminomatose e non seminomatose, a conferma della probabile azione degli stessi fattori cancerogenetici. Le neoplasie germinali presentano una forte e specifica associazione con la cosiddetta *intratubular germ-cell neoplasia unclassified* (IGCNU) e la prevalenza di questa lesione nella popolazione costituisce un preciso indice di rischio cumulativo (probabilità di insorgenza di un tumore germinale). La IGCNU è solitamente presente in concomitanza di un tumore germinale seminomatoso (85% dei casi) e non regredisce spontaneamente; essa è presente nel 2-4% dei criptorchidi adulti (vs lo 0,5% dei criptorchidi bambini) e nel 6-25% dei maschi con alterazione del genoma sessuale con cromosoma Y.⁵ La presenza di neoplasia in un testicolo aumenta di 20-50 volte il rischio di tumore controlaterale. I seminomi spermatocitici, che insorgono soprattutto, ma

non solo in età avanzata, non condividono l'associazione con l'IGCNU e non hanno 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 progressa microlitiasi testicolare, quadro di comunque difficile definizione (mancanza di linee guida diagnostiche e scarsa riproducibilità).

Le neoplasie non seminomatose sono costituite da numerose forme, con picchi d'incidenza in età più giovane rispetto ai seminomi, e sono caratterizzate da una predisposizione genetica e dall'indipendenza dai fattori di rischio dei seminomi, *in primis* dall'assenza di associazione con la IGCNU classica, anche se sono descritte forme di tumore embrionale *in situ*. Tra queste forme si ricordano principalmente il carcinoma embrionale (picco di incidenza intorno ai 30 anni e comportamento più aggressivo rispetto al seminoma), il tumore del sacco vitellino (picchi di incidenza nella prima infanzia e nella post-pubertà) che rappresenta la forma più frequente nei bambini e negli adulti e costituisce più spesso la componente di una forma mista, essendo eccezionale in forma pura nell'adulto, il coriocarcinoma, rarissimo in forma pura, con un picco di incidenza fra i 25 e i 30 anni, presente in circa l'8% delle forme miste e più frequente nei Paesi ad alto rischio di seminomi e il teratoma, associato ad anomalie genito-urinarie congenite, con picchi di incidenza nei bambini e negli adulti e le forme miste, rare nell'infanzia e nella pubertà, che rappresentano il 25-50% delle forme non seminomatose (cosiddetto teratocarcinoma).

Neoplasie non germinali

Tra le neoplasie dello stroma gonadico specializzato si ricordano i tumori di von Leydig (3% dei tumori testicolari dell'infanzia), spesso associati a sindrome di Klinefelter e (5%) a criptorchidismo, non maligni nel 90% dei casi; i tumori di Sertoli (1% di tutti i tumori testicolari), normalmente ad insorgenza negli adulti (>45 anni), eccezionali sotto i 20 anni e a comportamento generalmente benigno.

Tra le più rare forme appartenenti ai dotti collettori si annovera infine l'adenocarcinoma della rete testis, che predomina in IV-VII decade.

Raro è infine il coinvolgimento secondario del testicolo da parte di altri tumori primitivi: nei casi documentati prevalgono le metastasi da carcinoma prostatico, polmonare, colorettales, renale e da melanoma maligno. Più frequente l'interessamento secondario in caso di linfomi non-Hodgkin e leucemie acute linfoblastiche (nel bambino).

Incidenza

Nel 2017 sono attesi circa 2.500 nuovi casi di tumore del testicolo, pari all'1% di tutti i tumori maschili.^{Tabella 5} Negli uomini sotto i 50 anni è la neoplasia più frequente e rappresenta il 12% di tutti i casi incidenti, mentre nella fasce di età 50+ è una neoplasia piuttosto rara.^{Tabella 6-7}

Il rischio di sviluppare un tumore del testicolo è pari a 1 su 189: il rischio è molto elevato solo nei giovani e si riduce drasticamente nelle età avanzate.^{Tabella 14}

Il trend di incidenza appare in aumento, statisticamente significativo (+2,9% per anno).^{Tabella 23, Figura 22}

L'incidenza mostra tassi lievemente più elevati nel Nord Italia, rispetto al Centro e al Sud (7,0, 6,7 e 6,3, rispettivamente).^{Tabella 24-25}

Mortalità

Nel 2014 i decessi per tumore del testicolo sono stati pari allo 0,1% dei decessi per tumore negli uomini. Il rischio di morire è estremamente basso, pari ad 1 caso su 4.167 uomini.^{Tabella 11}

Il trend di mortalità del tumore del testicolo appare stabile nel tempo^{Tabella 23, Figura 22} e non si osservano differenze per aree geografiche.^{Tabella 26-27}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni nei tumori del testicolo in Italia è pari al 91%.^{Tabella 18} La probabilità di sopravvivere a 5 anni dalla diagnosi, essendo vissuti il primo, è pari al 95%.⁶

Tra le diverse aree geografiche italiane non si osservano sostanziali differenze di sopravvivenza con valori lievemente più elevati nelle Regioni del Nord-Ovest (93%).^{Tabella 28}

Prevalenza

Circa 53.000 persone vivono in Italia con una diagnosi di tumore del testicolo. La prevalenza è più elevata al Centro-Nord.^{Tabella 29}

Oltre il 77% dei casi prevalenti ha affrontato la diagnosi da oltre 5 anni. La proporzione maggiore di casi prevalenti si osserva nella fascia di età 45-49 anni (199/100.000).⁷

Diagnosi

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

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

Terapia

Stadi iniziali

Si definisce stadio I clinico la presenza di malattia confinata al didimo in assenza di localizzazioni ad altri distretti. L'orchifunicolectomia per via inguinale è la procedura chirurgica standard. Il programma terapeutico postchirurgico varia per seminomi e non seminomi.¹⁰

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

Al momento attuale non vi sono indicazioni su quale sia la migliore strategia in assoluto, che va condivisa con il paziente opportunamente informato.¹¹ Nel seminoma stadio II A (con adenopatie fino a 2 cm) può essere suggerita la radioterapia (30 Gy) sulle stazioni paraortiche e iliache omolaterali. Nello stadio II B esistono due opzioni: la radioterapia (30 Gy) e tre cicli di PEB. Una recente metanalisi pone l'accento sulla preferenza della chemioterapia per i minori effetti collaterali a lungo termine.¹² La chemioterapia con il regime PEB è standard nello stadio II C.

Secondo un recente lavoro retrospettivo su oltre 2.000 pazienti, per gli stadi II A e per alcuni II B (*limited burden*) la radioterapia potrebbe essere la prima scelta. Non esistono comunque studi adeguati di confronto.¹³

In caso di non seminoma stadio I, due opzioni sono considerate equivalenti: osservazione o chemioterapia con un unico ciclo di PEB.¹¹

La somministrazione di due cicli un tempo considerata oggi non viene più suggerita, essendo il risultato di un solo ciclo parimenti efficace, ma con minor rischio di effetti collaterali a lungo termine. La chirurgia mediante linfadenectomia retroperitoneale monolaterale *nerve-sparing* risulta meno indicata rispetto al passato e può essere un'opzione solo per i soggetti ad alto rischio di ripresa, ma deve essere eseguita in Centri di eccellenza. Nello stadio IS caratterizzato da marcatori tumorali elevati dopo chirurgia sul testicolo è indicato trattamento con tre cicli di PEB.

Stadi avanzati

Nella malattia avanzata vengono distinti tre gruppi di pazienti con rischio diversificato per non seminomi e due fasce di rischio per seminomi.¹⁴ Gli elementi che vengono presi in considerazione per non seminomi sono: valori di marcatori, presenza di metastasi extrapolmonari e primitività mediastinica. Per i seminomi solo le lesioni extrapolmonari (fegato, SNC, ossa) costituiscono stadio intermedio (non esistono seminomi nella fascia *poor risk*). Nei casi a prognosi favorevole tre cicli di PEB sono lo standard (o in alternativa 4 PE per i seminomi), mentre nei casi intermedi e *poor risk* i cicli devono essere quattro con bleomicina per dodici somministrazioni.

In caso di malattia polmonare particolarmente estesa o nei rari casi di tumore primitivo del mediastino (circa l'1% di tutti i non seminomi, rarissimo come seminoma) la bleomicina può essere sostituita dall'ifosfamide (esempio PEI). La guarigione varia in base alla categoria di rischio dal 50% al 92%.

I regimi standard per la prima recidiva sono PEI (cisplatino, etoposide, ifosfamide) o VIP (vinblastina, ifosfamide, cisplatino), o TIP (paclitaxel, ifosfamide, cisplatino) per quattro cicli (non sono disponibili al momento dati di confronto tra questi schemi). I dati del TIP in pazienti con pregressa remissione completa e altri fattori favorevoli offrono un tasso di guarigione del 65%.¹⁵

La chemioterapia ad alte dosi, che al momento non trova alcuna indicazione in prima linea, è stata largamente investigata nei tumori germinali refrattari o in ripresa.

In prima ricaduta anche in assenza di studi prospettici, la terapia ad alte dosi può essere presa in considerazione. In terza linea tale strategia terapeutica è una delle opzioni più raccomandabili.¹⁰

Un recente aggiornamento dell'Indiana University conferma eccellenti risultati con quasi il 50% di disease free survival a 2 anni.¹⁶

Va ricordato il ruolo della chirurgia di salvataggio sul residuo di malattia nei non seminomi che può riguardare virtualmente ogni sede residua di malattia. Va pertanto considerata come completamento di ogni linea terapeutica in cui vi sia un residuo aggredivibile.

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 repro-

- ductive tract? *Lancet* 1993; 341:1392-5.
5. Ramani P, Yeung CK, Habeebu SS. Testicular intratubular germ cell neoplasia in children and adolescents with intersex. *Am J Surg Pathol* 1993; 17:1124-33.
 6. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia, rapporto 2016: Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2017; 41 [2 Suppl. 1].
 7. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. Italian cancer figures, report 2014: Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 [6 Suppl. 1]:1-144.
 8. Shanmugalingam S, Souldati A, Chowdhury S, et al. Global incidence and outcome of testicular cancer. *Clinical Epidemiology* 2013; 5:417-27.
 9. Fizazi K, Chen J, Logothetis CJ. Germ cell survivors: the price for cure. *Ann Oncol* 2002; 13:529-30.
 10. de Wit R, Bost GJ. Optimal management of clinical stage I testis cancer: one size does not fit all. *J Clin Oncol* 2013;31:3477-9.
 11. www.aiom.it
 12. Giannatempo P, Greco T, Mariani, L, et al. Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. *Ann Oncol* 2014; 26:657-68.
 13. Glaser SM, Vargo JA, Balambamani S, et al. Radiotherapy versus chemotherapy in a study of patients with early stage testicular cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2016; 28:513-21.
 14. International Germ Cell Consensus Classification. A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1997; 15:594-603.
 15. Kondagunta GV, Bacik J, Sheinfeld J, et al. Paclitaxel plus ifosfamide followed by high-dose carboplatin plus etoposide in previously treated germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25:85-90.
 16. Adra N, Abonour R, Althouse SK, et al. High-dose chemotherapy and autologous peripheral-blood stem-cell transplantation for relapsed metastatic germ cell tumors. The Indiana University experience. *J Clin Oncol* 2017; 35:1096-102.

Tiroide

GIOVANNI BERNARDO¹, LAURA LOCATI² E AIRTUM WORKING GROUP

¹Medicina Oncologica, Istituto di Cura "Città di Pavia", Gruppo San Donato
gbernardo46@gmail.com

²SC Oncologia Medica 3 Tumori della Testa e Collo, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano
laura.locati@istitutotumori.mi.it

TIROIDE	
Incidenza	Nel 2017 sono attesi circa 15.300 nuovi casi di tumore della tiroide, 4.300 tra gli uomini e 11.000 tra le donne.
Mortalità	Nel 2014 sono stati 533 i decessi (216 uomini e 317 donne).
Sopravvivenza a 5 anni	90% negli uomini e 95% nelle donne, senza differenze geografiche sul territorio. La probabilità di sopravvivere a 5 anni dalla diagnosi, essendo vissuti il primo anno o il quinto anno dalla diagnosi, è 97% negli uomini e 99% nelle donne.
Sopravvivenza a 10 anni	95% tra uomini e donne.
Fattori di rischio	Carcinomi differenziati: predisposizione genetica; esposizione alle radiazioni ionizzanti; dieta (carenza o eccesso di iodio; obesità); tiroiditi autoimmuni; patologia tiroidea nodulare (gozzo). Carcinoma midollare: mutazioni germinali dell'oncogene RET (20-25% dei casi). Carcinoma anaplastico: non noti.
Diagnosi	Leggere il paragrafo sottostante. Per ulteriori approfondimenti consultare Linea Guida AIOM nel sito www.aiom.it
Trattamento	Leggere il paragrafo sottostante. Per ulteriori approfondimenti consultare Linea Guida AIOM nel sito www.aiom.it

Incidenza

Nel 2017 sono attesi circa 15.300 nuovi casi di tumore della tiroide, 4.300 tra gli uomini e 11.000 tra le donne (2% e 5% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente).^{Tabella 5-6}
Per quanto riguarda le fasce di età, il tumore della tiroide rappresenta il 7% (quinta neo-

plasia più frequente), l'1% e lo 0,4% di tutti i tumori maschili e il 15% (seconda neoplasia più frequente), il 5% (quinta neoplasia più frequente) e l'1% nelle donne, nelle fasce di età 0-49 anni, 50-69 e 70+, rispettivamente.^{Tabella 7} Il rischio di sviluppare un tumore della tiroide è molto più alto nelle donne che negli uomini (1 su 49 e 1 su 130, rispettivamente); nelle donne il rischio più alto si osserva nella fascia di età più giovane (1 su 108) e diminuisce progressivamente all'aumentare dell'età.^{Tabella 14} Il trend di incidenza del tumore della tiroide appare, negli anni più recenti, in diminuzione, statisticamente significativa, nelle donne (-3,1% per anno) ed in aumento, anch'esso significativo, per gli uomini (+4,6%).^{Tabella 23, Figure 26 A-B} L'incidenza non mostra gradienti Nord-Sud né negli uomini né nelle donne: l'incidenza appare un po' più elevata nelle Regioni del Centro Italia (10,3 per 100.000) per gli uomini e per le donne; si ha un valore leggermente più elevato nelle Regioni del Centro e del Sud (27,5 per 100.000).^{Tabelle 24-25} Secondo i dati AIRTUM del periodo 2008-2013, i tumori della tiroide sono rappresentati da tumori follicolari per il 7%, da tumori papillari per l'82%, da tumori medullari per il 3%, da tumori anaplastici per l'1%.

Mortalità

Nel 2014 sono stati 533 i decessi per tumore della tiroide (216 uomini e 317 donne) in Italia: i decessi sono estremamente rari in tutte le fasce di età.^{Tabelle 9-10} Il rischio di morire per questo tumore è molto basso: 1 su 1213 negli uomini e 1 su 1124 nelle donne.^{Tabella 11} Il trend di mortalità del tumore della tiroide appare stabile negli uomini e presenta una diminuzione, statisticamente significativa nelle donne (-2,9% per anno).^{Tabella 23, Figure 26 A-B} La mortalità è inferiore (uguale) ad 1 caso per 100.000 in entrambi i sessi ed è uniforme su tutto il territorio nazionale.^{Tabelle 26-27}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni nei tumori della tiroide in Italia è pari a 90% negli uomini e 95% nelle donne.^{Tabelle 18-19} La probabilità di sopravvivere a 5 anni dalla diagnosi, essendo vissuti il primo anno o il quinto anno dalla diagnosi, è 97% negli uomini e 99% nelle donne. La sopravvivenza a 5 anni non mostra importanti differenze geografiche per gli uomini; nelle donne non è presente gradienti Nord-Sud: si registrano valori leggermente più elevati nelle Regioni del Centro, 98%.^{Tabella 28} La sopravvivenza a 10 anni è pari al 95% tra uomini e donne.

Prevalenza

In Italia i pazienti con diagnosi di tumore della tiroide sono 180.000 (38.000 uomini e 142.000 donne). Il tasso di prevalenza, per 100.000 abitanti, mostra valori più elevati nelle Regioni del Centro-Sud rispetto al Nord sia negli uomini sia nelle donne.^{Tabella 25} 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 (352/100.000).

Fattori di rischio

I tumori della tiroide si distinguono in: 1) carcinomi differenziati, sono tumori epiteliali che originano dalla cellula follicolare tiroidea e includono i carcinomi papillari, i carcinomi follicolari e altre istologie più rare come il carcinoma a cellule di Hürtle; 2) carcinoma midollare, origina dalle cellule C che derivano dalla cresta neurale ed è pertanto un tumore neuroendocrino; 3) carcinoma indifferenziato o anaplastico, è un carcinoma epiteliale, molto raro e aggressivo. L'insorgenza del carcinoma differenziato della tiroide

è legata a fattori di rischio ambientali, genetici, ormonali e alle loro interazioni, anche se l'incremento di incidenza delle forme epiteliali registrato negli ultimi anni, in particolare per i microcarcinomi, è legato soprattutto all'aumento degli esami diagnostici.¹ I fattori ambientali possono essere a loro volta distinti in genotossici e non genotossici. La ghiandola tiroide, a causa dell'alta captazione dello iodio introdotto normalmente con l'alimentazione, risulta infatti un tessuto particolarmente suscettibile al danneggiamento del DNA (effetti genotossici) da iodio radioattivo: gli effetti non genotossici derivano dalla stimolazione ad opera dell'incremento del TSH a sua volta associato alla carenza di iodio. Dalla valutazione di diversi studi di coorte condotti su bambini esposti a radiazioni è stata descritta, al di sotto dei 15 anni, una correlazione dose-risposta anche per valori al di sotto dei 0,10 Gy.² Le radiazioni causano una rottura nel doppio filamento di DNA e conseguenti possibili riarrangiamenti degli oncogeni RET e TRK. Da qui l'ipotesi che considera le radiazioni più comunemente legate all'incremento della forma papillifera. Il carcinoma follicolare è invece particolarmente legato a una dieta povera di iodio.^{3,4} 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.^{5,6} 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%.⁷ 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, definito carcinoma midollare della tiroide famigliare (FMTC 10-15%), o nel contesto di sindromi genetiche ereditarie a trasmissione autosomica dominante (sindrome da neoplasie endocrine multiple o MEN): MEN 2A (65%) che include anche il feocromocitoma e l'iperparatiroidismo primitivo in una percentuale variabile; MEN 2B (25%) che comprende il feocromocitoma, l'habitus marfanoide, la ganglioneuromatosi intestinale e i neurinomi mucosi. Mutazioni a carico di diverse porzioni dell'oncogene RET sono centrali per la patogenesi delle forme sia sporadiche sia 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 a RET e apparentemente associate ad una prognosi migliore.⁸

I fattori di rischio per il carcinoma anaplastico sono pressoché sconosciuti, proprio perché si parla di una malattia estremamente rara (circa 0,7 casi su 100.000 in Europa) (www.rarecarennet.eu) e poco studiata da questo punto di vista. Può insorgere *de novo* oppure rappresentare l'evoluzione di carcinoma differenziato (20-25% dei casi). Nell'80% dei casi la malattia è già localmente avanzata alla diagnosi e quasi la metà dei pazienti ha già metastasi a distanza. La sopravvivenza mediana dalla diagnosi è 5 mesi.⁹

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. Un intervento meno esteso (lobectomia con istmectomia) riduce il fabbisogno di terapia sostitutiva e si associa ad una minore insorgenza di complicanze metaboliche (ipoparatiroidismo) e anatomiche (paralisi del nervo ricorrente). Tale procedura può essere effettuata in casi selezionati di carcinomi differenziati (diametro fra 1 e 4 cm; assenza di estensione extratiroidea; assenza di localizzazioni linfonodali). Si sta dibattendo anche sul ruolo della sorveglianza attiva per i microcarcinomi papillari (diametro <1 cm, assenza di altri noduli tiroidei, assenza di coinvolgimento linfonodale o paralisi del nervo ricorrente, età >40 anni) alla cui diagnosi viene attribuito circa il 50% dell'incremento dell'incidenza dei carcinomi epiteliali.¹⁰ 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 carcinomi (piccole dimensioni senza interessamento linfonodale).¹¹ 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 presenza di interessamento linfonodale del VI livello (>1 linfonodo) correlano con un rischio aumentato di localizzazioni linfonodali laterocervicali, anche in presenza di un imaging negativo.^{12,13}

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).

Terapia radiometabolica

Il trattamento postchirurgico con iodio¹³¹ 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 radioiodio.^{14,15} 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; nei carcinomi con metastasi linfonodali e nelle forme istologiche aggressive. 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.

Radioterapia¹⁶

Non vi sono studi randomizzati che chiariscano il ruolo terapeutico della radioterapia a fasci esterni nei tumori tiroidei.

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 considerare 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 con carcinoma della tiroide

già trattati con TKI, in rapida progressione, per cui non ci sono altre opzioni di cura. Di fatto non sono mai stati condotti studi randomizzati per verificare la reale efficacia della chemioterapia. 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.¹⁷ Nel carcinoma midollare sono stati testati diversi farmaci fra cui dacarbazina e 5FU con risultati piuttosto mediocri.¹⁸

Per il carcinoma anaplastico vi sono dati a favore di una maggiore efficacia dei taxani in combinazione con la radioterapia postoperatoria.¹⁹

Ormonoterapia

La somministrazione di levo-tiroxina (T4) ha come scopo principale la sostituzione ormonale in caso di tiroidectomia totale. Oltre a ciò, l'utilizzo di dosi adeguate di T4 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 levo-tiroxina non ha alcun ruolo terapeutico nei carcinomi midollari e nei carcinomi anaplastici; 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. In particolare, 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; $p < 0,001$);²⁰ 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. 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).²¹ 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 ($p = 0,001$).

Per entrambi i farmaci non è stato ancora dimostrato un vantaggio di sopravvivenza, anche se un'analisi recente dello studio SELECT, che tiene conto dell'aggiustamento del crossover per il placebo, ha evidenziato un trend di sopravvivenza a favore di lenvatinib.

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/RAS²² e dai valori di tireoglobulina preterapia.^{20,21} 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 ZETA²³ 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.²⁴ 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; $p < 0,0001$).²⁵

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 foscetabulina rispetto alla sola chemioterapia (26% vs 9%);²⁶ 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) è stata piuttosto deludente nei pazienti con carcinoma anaplastico. Attualmente è in corso uno studio di fase II con lenvatinib (NCT02657369).

Bibliografia

1. Brito JP, et al. Low risk papillary thyroid cancer. *BMJ* 2014; 348:g3045.
2. 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.
3. William ED, Doniach I, Bjarnason O, Michie W. Thyroid cancer in an iodine rich area: a histopathological study. *Cancer* 1977; 39:215-22.
4. 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.
5. Khatami M. Inflammation, aging, and cancer: tumoricidal versus tumorigenesis of immunity. *Cell Biochem Biophys* 2009; 55 (2):55-79.
6. Fiore E, et al. Iodine, thyroid autoimmunity and cancer. *Eur J Thyroid* 2015; 4 (1):26-35.
7. 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.
8. 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.
9. Smallridge RC, Copland JA. Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010; 22 (6):486-97.
10. 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.
11. Miccoli P, Matteucci V. Video-assisted surgery for thyroid cancer patients. *Gland Surg* 2015; 4 (5):365-7.
12. Machens A, Dralle H. Biomarker based risk stratification for previously unresected medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2655-63.
13. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Prediction of lateral lymph node metastases in medullary thyroid cancer. *Br J Surg* 1998; 95:586-91.
14. 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.
15. Schlumberger M, Catargi B, Borger I, Deandreis D, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012; 366 (18):1663-73.
16. 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.
17. Sherman SI. Cytotoxic chemotherapy for differentiated thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010; 22 (6):464-8.
18. 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.
19. 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.
20. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer: *NEJM* 2015; 7: 621-30.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31:3639-47.
25. 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.
26. Sosa JA, Elisei R, Jarzab B, et al. Randomized safety and efficacy study of foscetabulin with paclitaxel/carboplatin against anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2014; 24 (2):232-40.

Utero - corpo

DOMENICA LORUSSO E AIRTUM WORKING GROUP

Ginecologia Oncologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

domenica.lorusso@istitutotumori.mi.it

PROSTATA	
Incidenza	Sono attesi nel 2017 8.300 nuovi casi (5% di tutti i tumori femminili, ma 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 47. L'incidenza non presenta gradienti Nord-Sud ed è in calo.
Mortalità	Nel 2014 sono stati registrati 2.508 decessi pari al 4% dei decessi per tumore nelle donne.
Sopravvivenza a 5 anni	In Italia è pari al 77,3% con lievi differenze tra Nord e Sud.
Sopravvivenza a 10 anni	In Italia è pari al 74%.
Fattori di rischio	Tutte le condizioni che determinano iperestrogenismo rappresentano un fattore di rischio per il carcinoma dell'endometrio tipo 1 (anovulazione, obesità) insieme ad ipertensione e diabete. Precedente radioterapia pelvica e assunzione di tamoxifene rappresentano fattori di rischio per il tipo 2.
Diagnosi	Leggere il paragrafo sottostante. Per ulteriori approfondimenti consultare Linea Guida AIOM nel sito www.aiom.it
Trattamento	Leggere il paragrafo sottostante. Per ulteriori approfondimenti consultare Linea Guida AIOM nel sito www.aiom.it

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 endometrioidi, tendenzialmente bene o moderatamente differenziate, che insorgono al termine di un percorso cancerogenetico comprendente una serie di lesioni premaligne (iperplasia complessa, eventualmente con atipie). I principali fattori di rischio di queste forme sono rappresentati da alto numero di cicli anovulatori, nulliparità, menopausa tardiva, obesità, diabete e ipertensione. Da ricordare in questo senso anche il ruolo della terapia ormonale estrogenica (non associata a progestinici), l'effetto paradosso dell'ormonoterapia con antagonisti degli estrogeni per il carcinoma mammario e la stretta associazione con i (rari) tumori a cellule della granulosa e la (ancor più rara) sindrome dell'ovaio policistico.¹ Le neoplasie estrogeno-indipendenti si associano invece a scarsa differenziazione, insorgono in età più avanzata (menopausa), presentano differenziazioni in senso sieroso o a cellule chiare e non sono associate a pregressa iperplasia o displasia dell'endometrio.²

I tumori maligni mesenchimali più frequenti sono rappresentati dai 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 endometrioidi. I tumori dello stroma endometriale,

molto più rari, insorgono generalmente in donne più giovani, rispetto a tutte le altre neoplasie maligne³ e, quando di basso grado, condividono una traslocazione cromosomica ricorrente [t(7;17) (p15;q21)].⁴

Da ricordare anche le (rare) forme miste epiteliali-mesenchimali, tra le quali la principale è rappresentata dal tumore misto maligno mulleriano (carcinosarcoma), ad insorgenza in età più anziana (intorno ai 65 anni)⁵ e comportamento aggressivo. Tra i fattori di rischio per questo tipo di neoplasie si annoverano le radiazioni (irradiazione pelvica) e il possibile ruolo della terapia con antagonisti degli estrogeni nel carcinoma mammario.⁶

Incidenza

Nel 2017 sono attesi circa 10.600 nuovi casi di tumore dell'utero, 8.300 a carico del corpo (5% di tutti i tumori incidenti nelle donne).^{Tabella 5-6}

Per quanto riguarda le fasce di età, il tumore del corpo dell'utero rappresenta il 3%, il 7% (terza neoplasia più frequente) e il 4% di tutti i tumori femminili, rispettivamente nelle fasce di età 0-49 anni, 50-69 e 70+.^{Tabella 7} Si stima che il rischio di sviluppare un tumore del corpo dell'utero nell'arco della vita di una donna sia di 1 su 47: il rischio è estremamente basso nelle donne giovani (1 caso su 635) ed è più elevato nelle due fasce di età successive (1 caso su 90 e 113 donne, rispettivamente).^{Tabella 14}

Il trend di incidenza del tumore del corpo dell'utero è in calo statisticamente significativo (-0,7% per anno)^{Tabella 23, Figura 19}

L'incidenza del tumore dell'utero non presenta gradienti Nord-Sud.^{Tabella 24-25}

Mortalità

Nel 2014 sono stati 2.967 i decessi per tumore dell'utero (2.508 per altre parti dell'utero e 459 per cervice uterina) pari al 4% dei decessi per tumore nelle donne, senza significative differenze per fasce di età.^{Tabella 8-9}

Il rischio di morire per un tumore dell'utero totale (non specificato se corpo o cervice) è 1 su 133.^{Tabella 11} Il trend totale appare costante.^{Tabella 23, Figura 19} La mortalità non presenta gradienti Nord-Sud.^{Tabella 26-27}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni nei tumori del corpo dell'utero in Italia è pari al 77%.^{Tabella 18-19}

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 24} La sopravvivenza a 10 anni in Italia è pari al 74%.

Prevalenza

In Italia le donne vive con diagnosi di tumore del corpo dell'utero sono quasi 120.000. Il tasso di prevalenza, per 100.000 donne, è più alto nelle Regioni del Nord.^{Tabella 29}

Oltre il 70% dei casi prevalenti ha affrontato la diagnosi da oltre 5 anni. La proporzione maggiore di casi prevalenti si osserva nella fascia di età 75+ (1139/100.000).⁸

Diagnosi precoce

Il carcinoma endometriale raramente è asintomatico. Il sintomo d'esordio è rappresentato dalla perdita ematica atipica. In presenza di questo sintomo l'incidenza di carcinoma dell'endometrio, in menopausa, oscilla tra l'8 e il 10%. La precocità del sintomo fa

in modo che il 70% dei tumori endometriali sia diagnosticato quando la lesione è ancora confinata all'utero. Una percentuale variabile tra il 2,2% e il 3,1% dei carcinomi dell'endometrio rimane per lungo tempo asintomatico; 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.¹⁰ *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)¹¹ o addominale negli stadi avanzati con annessiectomia bilaterale e colpectomia del terzo superiore della vagina. La linfadenectomia nel cancro dell'endometrio è importante per una corretta stadiazione, ma il suo ruolo terapeutico è controverso; recenti evidenze suggeriscono un ruolo terapeutico negli stadi ad alto rischio ma non in quelli a rischio basso-intermedio.¹² Attualmente in Centri specializzati la procedura del linfonodo

sentinella sta progressivamente sostituendo la linfadenectomia: una recente metanalisi su 44 studi e 2.236 pazienti ha riportato, per la tecnica del linfonodo sentinella effettuata con il verde di indocianina, una sensibilità del 91% e un *detection rate* del 93%.¹³

Il ruolo della radioterapia ha subito un importante ridimensionamento delle indicazioni nel trattamento adiuvante dei tumori dell'endometrio dopo la pubblicazione, negli ultimi anni, di una serie di studi randomizzati che non riconoscono alcun ruolo alla radioterapia nell'aumento della sopravvivenza globale, ma solo una riduzione del rischio locale di recidiva.

Nelle pazienti a rischio intermedio lo studio PORTEC 2,¹⁴ che ha confrontato la radioterapia esterna con la brachiterapia, ha sancito quest'ultima come nuovo standard di trattamento sulla base dello stesso outcome oncologico a prezzo di una ridotta tossicità e una migliore qualità di vita. In questo stesso setting di pazienti la recente presentazione, durante il congresso della Società Internazionale di Ginecologia Oncologica (SGO), dello studio GOG 249 non ha dimostrato il beneficio dell'aggiunta della chemioterapia alla brachiterapia vs il trattamento standard che, negli Stati Uniti, è rappresentato dalla RT esterna, per cui ad oggi si ritiene non indicato il trattamento con chemioterapia nelle pazienti a rischio intermedio e intermedio-alto.¹⁵

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 La combinazione di radio- e chemioterapia può rappresentare una valida strategia per migliorare il controllo sia locale sia a distanza della malattia, specie nelle pazienti non stadiate correttamente, cioè non sottoposte a linfadenectomia e di cui si ignora le reali categorie di rischio. Alcuni studi hanno dimostrato che l'aggiunta della chemioterapia alla radioterapia può essere un approccio valido e ben tollerato. Uno studio attualmente in corso, e di cui si aspettano con interesse i risultati, randomizza pazienti con carcinoma dell'endometrio ad alto rischio di recidiva IA G3 con infiltrazione degli spazi linfovaskolari, IB G3, II-III ogni G, non stadiate chirurgicamente, a ricevere un trattamento adiuvante con solo radioterapia vs un braccio sperimentale costituito dalla radiochemioterapia concomitante seguita dalla chemioterapia (PORTEC 3).

Alla luce delle evidenze di letteratura fino ad oggi pubblicate sono state recentemente aggiornate le linee guida europee sul trattamento adiuvante del carcinoma dell'endometrio¹⁰ 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 microsattelliti (MSI) o polimutati (POLE) associati alla sindrome di Lynch. All'ultimo congresso americano di oncologia medica (ASCO 2016) sono stati presentati i risultati di uno studio di fase II su 24 pazienti affette da carcinoma dell'endometrio recidivato e/o metastatico, tutte pretrattate con mediamente due precedenti linee di chemioterapia e radioterapia, sottoposte a monoterapia con pembrolizumab 10 mg/kg ogni 2 settimane fino a progressione di malattia o a tossicità inaccettabile.¹⁷ Lo studio ha dimostrato un tasso di risposte obiettive al trattamento del 13%, con un duraturo clinical benefit di mediamente 25 mesi nel 46% della popolazione trattata. Sono in corso studi randomizzati che combinano anti-PD e PD-L1 alla chemioterapia con carboplatino-paclitaxel nel trattamento della prima linea metastatica di carcinoma dell'endometrio.

Il trattamento di scelta dei sarcomi dell'utero è rappresentato dall'isterectomia, mentre non abbiamo dati che l'annessiectomia bilaterale aumenti la sopravvivenza (sebbene il 40%-70% dei leiomioidi esprima recettori per estrogeni e progesterone) per cui in donne in età premenopausale l'annessiectomia non è mandatoria. Il morcellamento dell'utero durante l'isterectomia laparoscopica è un fattore prognostico negativo per la sopravvivenza tanto che la FDA e la Società Italiana di Ginecologia Oncologica si sono espresse controindicando l'uso della chirurgia laparoscopica nel trattamento dei miomi uterini. La linfadenectomia non è generalmente raccomandata visto il basso rischio di metastasi linfonodali, ma l'asportazione di linfonodi sospetti o aumentati di volume è obbligatoria durante l'intervento di citoreduzione.¹⁵ Il leiomioidioma è ritenuto un sarcoma di alto grado con una prognosi generalmente sfavorevole (il rischio di recidiva anche nel tumore allo stadio I confinato all'utero supera il 50%); inoltre in circa 1/3 dei tumori apparentemente in stadio I è presente malattia extrauterina, per cui una TC o una PET postoperatoria è necessaria prima di ogni decisione sulla strategia adiuvante. Per le pazienti senza evidenza di malattia dopo l'isterectomia per leiomioidiomi confinati

all'utero (stadio I) non c'è evidenza che un trattamento adiuvante migliori la prognosi; la radioterapia non ha dimostrato di impattare né sul controllo locale di malattia né sulla sopravvivenza e pertanto non vi è indicazione a proporla. Per l'elevato rischio di recidiva anche nello stadio iniziale e l'assenza di efficacia della radioterapia nel controllo della recidiva, da più parti si fa strada l'idea che il trattamento sistemico vada proposto nelle pazienti ad alto rischio. Studi di fase II, non controllati, suggerirebbero un allungamento della sopravvivenza libera da progressione (PFS) nelle pazienti trattate con chemioterapia adiuvante e, al momento, è in corso uno studio randomizzato internazionale di fase III che confronta 8 cicli di chemioterapia adiuvante (4 cicli di adriamicina seguiti da 4 cicli di gemcitabina-docetaxel) verso la sola osservazione e che chiarirà il ruolo della chemioterapia adiuvante nel trattamento dei leiomioidi uterini al primo stadio.¹⁸

Nelle pazienti con malattia localmente avanzata e completamente resecata chirurgicamente, le opzioni variano dalla sola osservazione (con trattamento alla ripresa di malattia) alla radioterapia, alla terapia ormonale, alla chemioterapia adiuvante. In questi casi la decisione sul tipo di strategia deriva da un algoritmo decisionale che si basa fondamentalmente sul rapporto rischi/benefici dei trattamenti e che tiene conto della preferenza della paziente, della sua età e comorbidità, oltre che di caratteristiche proprie della malattia come lo stato recettoriale, il grado e le sedi della malattia. Uno studio francese recentemente pubblicato stabilisce che la chemioterapia postoperatoria in aggiunta alla radioterapia in pazienti con sarcomi uterini stadio I-III migliora la sopravvivenza libera da progressione a 3 anni rispetto alla sola radioterapia (41 vs 55%, $p = 0,048$) senza modificare la sopravvivenza (81% vs 69% nel braccio sperimentale e standard rispettivamente, $p = 0,41$); questa è al momento l'unica evidenza randomizzata sull'utilità della chemioterapia adiuvante nei sarcomi uterini.¹⁹

Nella malattia avanzata non c'è una singola definita strategia chemioterapica e le varie opzioni terapeutiche (doxorubicina monoterapia, doxorubicina-ifosfamide, gemcitabina monoterapia e 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 e temozolamide.

Recentemente l'EMA ha approvato l'utilizzo dell'anticorpo anti recettore per il fattore di crescita piastrinico, olaratumab, in combinazione alla doxorubicina per il trattamento della prima linea dei sarcomi metastatici dei tessuti molli, sulla base di uno studio randomizzato di fase II verso doxorubicina in monoterapia che ha documentato un significativo aumento della PFS (6,6 mesi vs 4,1 mesi) e della OS (26,5 mesi vs 14,7 mesi) per il trattamento sperimentale e il braccio standard rispettivamente.²⁰

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 leiomioidi uterini della gemcitabina e delle antracicline.¹⁷ Uno studio randomizzato recentemente pubblicato che ha confrontato la trabectedina con la dacarbazina nel trattamento di seconda linea dei lipo e leiomioidi metastatici, ha riportato un significativo vantaggio in termini di PFS (4,2 vs 1,5 mesi) per la trabectedina.²¹

Contrariamente a queste osservazioni lo studio randomizzato, che confrontava la combinazione adriamicina-ifosfamide verso una chemioterapia basata sulla istologia nei sarcomi dei tessuti molli, non ha dimostrato un vantaggio per il braccio sperimentale

confermando ifosfamide-adriamicina quale trattamento standard per la terapia di prima linea dei sarcomi dei tessuti molli.²²

L'aggiunta di bevacizumab alla combinazione di gemcitabina-taxotere nel trattamento di prima linea della malattia metastatica non si è tradotta in un miglioramento della PFS, dell'OS e del RR rispetto alla sola chemioterapia.²³ L'ormonoterapia con inibitori dell'aromatasi può rappresentare un'opzione terapeutica per i leiomioidi sarcomi 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, il secondo per frequenza dopo il leiomioidi sarcoma tra i sarcomi uterini, è oggi ritenuto più simile ad un tumore epiteliale indifferenziato che ad una neoplasia con una componente bifasica epiteliale e mesenchimale. Essendo tumori con elevato rischio di metastatizzazione peritoneale e linfonodale, l'approccio chirurgico deve prevedere oltre a isterectomia e annessiectomia bilaterale, omentectomia e stadiazione completa di peritoneo e retroperitoneo. Essendo ritenuti tumori endometriali ad alto rischio di tipo 2, rispetto ai quali hanno però una prognosi peggiore, il trattamento chemioterapico adiuvante è mandatorio anche al primo stadio di malattia e le opzioni chemioterapiche di prima linea comprendono la combinazione cisplatino-ifosfamide o carboplatino-paclitaxel. La radioterapia sembra avere un ruolo nel controllo locale di malattia in quanto riduce la recidiva locale, ma non impatta sulla sopravvivenza; questo dato però non è confermato in tutti gli studi e il suo utilizzo dovrebbe essere discusso con la paziente in un rapporto rischi/benefici del trattamento.²⁴

Il sarcoma dello stroma endometriale (ESS) di basso grado rappresenta il 20% circa dei sarcomi uterini; è una neoplasia a comportamento clinico indolente con sopravvivenze a 5 anni riportate >90%. Tipicamente è caratterizzato dalla traslocazione cromosomiale t(7:17)(p15;q21), che dà origine ad un gene di fusione JAZF1/JJAZ1. L'isterectomia è il trattamento di scelta e, sebbene gli ESS siano ritenuti tumori ormonosensibili (esprimono recettori per estrogeni e/o progesterone in circa il 100% dei casi), dati recenti sembrano non attribuire un ruolo terapeutico all'annessiectomia, che può essere omessa nelle pazienti giovani a basso rischio. Il ruolo della linfoadenectomia è controverso: sebbene siano ritenute neoplasie con uno spiccato linfotropismo, il rischio di metastasi linfonodali varia negli studi dal 7 al 19% e, inoltre, la linfoadenectomia sistematica non sembra conferire un vantaggio terapeutico, per cui oggi la linfoadenectomia di routine non è indicata tranne in casi di linfonodi sospetti o ingranditi.²⁵ Il trattamento adiuvante è non del tutto definito: la radioterapia sembra impattare minimamente sul controllo locale di malattia e per niente sulla sopravvivenza, per cui non c'è indicazione ad un trattamento radioterapico adiuvante in queste pazienti.²⁶ Per l'elevata presenza di recettori per estrogeni e progesterone e la buona tollerabilità delle terapie ormonali, in molti Centri si consiglia la terapia ormonale con progesterone e inibitori dell'aromatasi (per 2 anni) nelle pazienti con ESS dopo chirurgia radicale, anche alla luce di dati recenti che documentano una riduzione del tasso di recidiva e un trend (non significativo) di miglioramento della sopravvivenza nelle pazienti trattate rispetto al braccio di sola osservazione. Nelle pazienti con malattia metastatica e in quelle con recidiva (la recidiva

può intervenire nel 36-56% delle pazienti in stadio iniziale ad un tempo variabile di 9-65 mesi), vista la natura indolente della malattia, una citoreduzione 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%.²⁶

I sarcomi stromali di alto grado sono caratterizzati dalla proteina di fusione YWHAE-FAM22 che conferisce al sarcoma le caratteristiche di una malattia di alto grado con un comportamento clinico più aggressivo per il quale si suggerisce un trattamento chemioterapico con gli stessi farmaci attualmente utilizzati nei sarcomi indifferenziati dei tessuti molli.¹⁸⁻²⁰

I sarcomi indifferenziati sono tumori ad elevata aggressività. La chirurgia citoreduzione (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.¹⁸⁻²⁰

L'adenosarcoma uterino rappresenta il 5% dei sarcomi uterini; è un tumore caratterizzato da una componente epiteliale benigna e una componente stromale che è generalmente rappresentata dal sarcoma stromale di basso grado, sebbene vi siano forme con componenti omologhe o eterologhe di sarcomi di alto grado. Quando la componente sarcomatosa è superiore al 25% (*sarcomatous overgrowth*), questi tumori, che normalmente si comportano come sarcomi di basso grado a comportamento indolente, esprimono una caratteristica di maggiore aggressività che si associa ad una prognosi infausta di malattia. La chirurgia (istero-annessiectomia bilaterale) rappresenta il trattamento di scelta. Il rischio di metastasi linfonodali è di circa il 3% e pertanto una linfadenectomia sistematica non è richiesta.²⁴ Fattori di rischio per la recidiva sono rappresentati dalla infiltrazione miometriale profonda (rischio di recidiva 25%), dalla invasione linfovaskolare, dalla *sarcomatous overgrowth* (rischio di recidiva 44%), dalla diffusione di malattia fuori dall'utero (rischio di recidiva 25%) e dalla presenza di una componente eterologa nel tumore primitivo.²⁷ Dato che nella maggior parte dei casi la componente stromale è rappresentata dall'ESS, la gestione della malattia adiuvante (in presenza di fattori di rischio)/metastatica in queste pazienti è simile a quella degli ESS, mentre nelle pazienti in cui è documentata una *sarcomatous overgrowth*, la chemioterapia è ritenuta la strategia di scelta con farmaci e schedule simili a quelli utilizzati per i sarcomi indifferenziati.²⁸

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. May K, Bryant A, Dickinson HO, et al. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 (1): Review.
11. Janda M, GebSKI V, Davies LC, et al. Effect of Total laparoscopic Hysterectomy vs Total Abdominal Hysterectomy on Disease Free Survival among women with stage I endometrial cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 28:1224-33.
12. 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.
13. 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.
14. McMeekin DS, Filiaci G, Aghajanian C, et al. GOG 249: a randomized phase III trial of pelvic radiation therapy versus vaginal cuff brachytherapy followed by paclitaxel/carboplatin chemotherapy in patients with high-risk, early stage endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Trial. 45° Annual Meeting of Women's Cancer, SGO2014, Tampa.
15. 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].
16. Chiang S, Oliva E. Recent developments in uterine mesenchymal neoplasms. *Histopathology*. 2013; 62:124-37.
17. Ott PA, Bang YJ, Berton-Rigaud D, et al. Pembrolizumab in advanced endometrial cancer: preliminary results of the phase 2 KEYNOTE-028 study. *JCO* 2016; 34 [Abstr 5581].
18. Reichardt P. The treatment of uterine sarcomas. *Ann Oncol* 2012; 23 [Suppl. 10]:151-7.
19. Casali PG. Histology- and non-histology-driven therapy for treatment of soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 2012; [Suppl. 10]:167-9.
20. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet* 2016; 388 (10043):488-97.
21. Gronchi A, Ferrari S, Quagliolo S. Neoadjuvant chemotherapy in high-risk soft tissue sarcomas: a randomized clinical trial from the Italian sarcoma group, the Spanish sarcoma group (GEIS), the French sarcoma group (FSG) and the Polish sarcoma group (PSG). *Lancet Oncology* 2017; in press.
22. 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.
23. Tropé CG, Abeler VM, Kristensen GB. Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus. A review. *Acta Oncol* 2012; 51:694-705.
24. Shah SH, Jagannathan JP, Krajewski K, et al. Uterine sarcomas: then and now. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199:213-23.
25. Sampath S, Gaffney DK. Role of radiotherapy treatment of uterine sarcoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25:761-72.
26. García-Martínez E, Egea Prefasi L, García-Donas J, et al. Current management of uterine sarcomas. *Clin Transl Oncol* 2011; 13:307-14.
27. Naaman Y, Shveiky D, Ben-Shachar I, et al. Uterine sarcoma: prognostic factors and treatment evaluation. *Isr Med Assoc J* 2011; 13:76-9.
28. Seddon BM, Davda R. Uterine sarcomas-recent progress and future challenges. *Eur J Radiol* 2011; 78:30-40.

Vescica

SERGIO BRACARDA E AIRTUM WORKING GROUP

Dipartimento di Oncologia, UOC Oncologia Medica, Azienda USL Toscana Sudest, Arezzo

sergio.bracarda@uslsudest.toscana.it

VESCICA	
Incidenza	Nel 2017 sono attesi circa 27.000 nuovi casi di tumore della vescica, 21.700 tra gli uomini e 5.300 tra le donne (11% e 3% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente).
Mortalità	Nel 2014 sono stati 5.610 i decessi per tumore della vescica (4.369 uomini e 1.241 donne) in Italia.
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni dei tumori della vescica in Italia è pari al 79,4%.
Sopravvivenza a 10 anni	La sopravvivenza a 10 anni dalla diagnosi è pari al 71%.
Fattori di rischio	Fumo di sigaretta ed esposizione occupazionale sono i più importanti. Al tabacco sono attribuiti i 2/3 del rischio complessivo nei maschi e 1/3 nelle femmine, alle esposizioni lavorative circa il 25% dei casi.
Diagnosi	Leggere il paragrafo sottostante.
Trattamento	Leggere il paragrafo sottostante.

Fattori di rischio

Più del 90% di questi tumori è costituito da carcinomi uroteliali, che rappresentano il principale tumore di tutta la via escretrice urinaria, dalla pelvi renale all'uretra.¹

Diversi fattori di rischio sono stati accertati per queste neoplasie, altri sono considerati potenziali: tra quelli accertati il fumo di sigaretta e l'esposizione ad amine aromatiche rappresentano i più importanti.² Al tabacco sono attribuiti i 2/3 del rischio complessivo nei maschi e 1/3 nelle femmine;³ il rischio dei fumatori di contrarre questo tumore è da 4 a 5 volte quello dei non fumatori e aumenta con la durata e l'intensità dell'esposizione al fumo nei due sessi.⁴ Per contro, il rischio si riduce con la cessazione del fumo, tornando, dopo circa 15 anni da questa, approssimativamente quello dei non fumatori. Le esposizioni occupazionali costituiscono un altro significativo gruppo di fattori di rischio: fin dalla fine del XIX secolo è noto l'aumento di incidenza di carcinoma uroteliale tra gli occupati nelle industrie dei coloranti derivati dall'anilina.⁵ Evidente anche il ruolo delle amine aromatiche (benzidina, 2-naftilamina) nella cancerogenesi di queste lesioni. Globalmente circa il 25% di questi tumori è attualmente attribuibile ad esposizioni lavorative.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 le forme adenocarcinomatose e le forme squamose, queste ultime spesso in rapporto, in aree endemiche, a infestazione da *Schistosoma haematobium*.

Il carcinoma uroteliale non è generalmente considerato tra le neoplasie a trasmissione familiare, pur in presenza di famiglie con 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

Nel 2017 sono attesi circa 27.000 nuovi casi di tumore della vescica, 21.700 tra gli uomini e 5.300 tra le donne (11% e 3% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente).^{Tabella 5-6} Per quanto riguarda l'età, il tumore della vescica rappresenta il quarto tumore più frequente nei maschi, anche se con percentuali diverse: 6%, 10% e 12%, nelle fasce di età 0-49 anni, 50-69 e 70+, rispettivamente. Nelle donne la neoplasia è meno frequente ed è responsabile dell'1%, 3% e 4% di tutti i tumori femminili nelle stesse fasce di età, rispettivamente.^{Tabella 7}

Il rischio di sviluppare un tumore della vescica è molto più alto negli uomini che nelle donne (1 su 14 e 1 su 77, rispettivamente); il rischio è basso nelle fasce di età più giovani e aumenta progressivamente all'aumentare dell'età, in entrambi i sessi.^{Tabella 14}

Il trend di incidenza appare in diminuzione, statisticamente significativa, negli uomini (-1,1% per anno) e in lieve aumento, non significativo, nelle donne (+0,3% per anno).^{Tabella 23, Figure 24A-B}

L'incidenza negli uomini mostra i valori più elevati nelle regioni del Sud (83,2 per 100.000) rispetto al Nord e Centro Italia (78,6 e 68,3 per 100.000, rispettivamente); nelle donne l'incidenza è molto più bassa e mostra valori costanti nelle tre aree esaminate.^{Tabella 24-25}

Mortalità

Nel 2014 sono stati 5.610 i decessi per tumore della vescica (4.369 uomini e 1.241 donne) in Italia, pari al 5% e 2% dei decessi per tumore, rispettivamente.^{Tabella 8-9} Per quanto riguarda le fasce di età, il tumore della vescica rappresenta il 3% ed il 6% dei decessi negli uomini in età 50-69 anni e 70+ mentre nelle donne è responsabile dell'1% dei decessi fino a 69 anni e del 2% nelle ultrasessantenni. Si stima che il rischio di morire per un tumore della vescica nell'arco della vita sia di 1 su 58 negli uomini e 1 su 342 nelle donne.^{Tabella 11}

Il trend di mortalità si presenta stabile per entrambi i sessi.^{Tabella 23, Figure 24A-B} La mortalità negli uomini mostra valori più elevati nelle Regioni del Sud (23,8 per 100.000) rispetto al Nord e Centro Italia (17,5 e 20,4 per 100.000, rispettivamente); nelle donne la mortalità mostra valori inferiori e costanti nelle tre aree esaminate.^{Tabella 26-27}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni nei tumori della vescica in Italia è pari al 79%.^{Tabella 18-19} 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 a 5 anni dalla diagnosi, essendo vissuti il primo anno e il quinto anno dalla diagnosi, è pari a 86% e 90% negli uomini e a 85% e 93% nelle donne, rispettivamente.¹³

Si evidenziano livelli leggermente inferiori nel Centro: Nord Italia (79-80%), Centro (77%) e Sud (79%).^{Tabella 28}

Prevalenza

In Italia i pazienti con diagnosi di tumore della vescica sono 296.000 (240.000 uomini e 56.000 donne). I tassi di prevalenza, per 100.000 abitanti, sono mediamente più elevati al Nord rispetto al Sud sia negli uomini sia nelle donne, anche se nel sesso maschile sono le Regioni del Centro che presentano i valori più bassi (587 casi per 100.000).^{Tabella 29}

Oltre il 60% dei casi prevalenti ha affrontato la diagnosi da oltre 5 anni. La proporzione maggiore di casi prevalenti si osserva nella fascia di età 75+ (1984/100.000).¹⁴

Diagnosi precoce

Non esistono segni o sintomi specifici delle neoplasie vescicali che ne consentano una diagnosi precoce con ragionevole certezza. Il segno clinico di più frequente riscontro alla diagnosi, l'ematuria, è infatti comune anche con le ben più frequenti infezioni urinarie con le quali è condivisa anche gran parte del restante corredo sintomatologico. Il persistere o ripetersi dell'ematuria, particolarmente se in soggetti a rischio (fumatori, esposizioni professionali) o con anamnesi positiva per tale patologia, deve tuttavia indurre all'effettuazione di una cistoscopia di controllo associata a citologia urinaria. In caso di negatività va considerata l'effettuazione di una ecografia o uro-TC delle alte vie urinarie. Nel caso di malattia avanzata possono ovviamente associarsi disturbi specifici delle aree interessate dalla malattia e/o dolore.

Terapia

Neoplasia uroteliale superficiale (non-muscolo invasiva, Stadi Tis, Ta, T1)

In presenza di una neoplasia uroteliale superficiale, il trattamento indicato è la resezione endoscopica transuretrale (TUR-BT), con intento diagnostico, stadiativo e terapeutico. Una seconda resezione endoscopica (re-TUR-BT), da effettuarsi entro 2-6 settimane dalla prima, è raccomandata in caso di resezione incompleta, assenza di tonaca muscolare all'esame istologico (eccezion fatta per TaG1 e CIS) o neoplasia T1 e/o G3. I due terzi circa dei pazienti operati sviluppano, in ogni caso, una recidiva locale entro 5 anni.

L'eventuale trattamento chemioterapico o immunoterapico (BCG) postoperatorio 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/N+, M0)

La cistectomia radicale rappresenta ancora oggi il trattamento di scelta delle neoplasie vescicali muscolo-infiltranti, anche se in pazienti selezionati è possibile attuare strategie di conservazione della vescica. Nonostante ciò, il 50% circa dei pazienti operati sviluppa metastasi a distanza e tale dato suggerisce l'opportunità di trattamenti chemio-

terapici perioperatori. Nel caso della chemioterapia neoadiuvante, da effettuarsi con gli stessi schemi della malattia avanzata (cisplatino-gemcitabina o M-VAC) e con eguali probabilità di successo,²⁰ la più autorevole metanalisi evidenzia un beneficio in sopravvivenza del 5% ($p = 0,003$) e una riduzione del rischio di morte per malattia del 14%.²¹⁻²³ Nonostante questi favorevoli risultati, tale trattamento non è ancora molto praticato e viene spesso sostituito da un trattamento adiuvante postoperatorio, gravato da maggiori tossicità, ritardi di somministrazione e dubbi sulla reale efficacia, anche se potenzialmente più mirato su pazienti ad alto rischio (stadio patologico).

Malattia avanzata

Il trattamento di prima scelta dei pazienti con neoplasia uroteliale localmente avanzata non operabile o avanzata è ancora oggi rappresentato da polichemioterapie comprendenti platino, con evidenze di una maggior attività, in questa patologia, del cisplatino sul carboplatino. Storicamente è stato lo schema M-VAC (methotrexate, vinblastina, adriamicina, cisplatino) a portare la sopravvivenza dei pazienti trattati a valori superiori ad un anno;²⁴ la rilevante tossicità dello schema M-VAC, 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.²⁵ Nei pazienti con alterata funzionalità renale, di frequente riscontro, ma buone condizioni generali, viene spesso impiegato il carboplatino al posto del cisplatino. In passato, numerosi farmaci sono stati testati in casi progrediti dopo un trattamento di prima linea, con risultati non molto incoraggianti: bassi tassi di risposta, modeste mediane di sopravvivenza e rilevante tossicità. Ricordiamo, fra gli altri, lo studio di fase III con vinflunina verso placebo che ha evidenziato un modesto vantaggio in sopravvivenza per vinflunina (6,9 vs 4,6 mesi)²⁴ e la combinazione di gemcitabina e paclitaxel, effettuata ogni 2 o 3 settimane, che in due piccoli studi ha mostrato risultati interessanti ma di non facile interpretazione.^{27,28} Nel corso degli ultimi due anni, tuttavia, si sono ottenuti innovativi risultati, anche nella patologia uroteliale, con farmaci immunologici di ultima generazione (*checkpoint inhibitors*, nel caso specifico agenti anti-PD-1 o anti-PD-L1 come pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab, avelumab e durvalumab). A seguito di ciò sono stati pubblicati i risultati dei primi studi di fase I e II, che hanno dimostrato attività e possibile efficacia, fra gli altri, di atezolizumab e nivolumab, e di un primo studio di fase III in seconda linea con pembrolizumab verso chemioterapia, che ha dimostrato un vantaggio in sopravvivenza di circa 3 mesi. Questi dati hanno portato ad una prima registrazione all'uso di questi farmaci da parte della FDA americana. Si attende l'esito di numerosi altri studi di fase III 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 di pazienti per questi trattamenti, anche in considerazione dell'estrema eterogeneità attuale dei dati di espressione di PD-L1 (tipologia di determinazione dello status e popolazione cellulare sulla quale la determinazione viene effettuata) e del conseguente possibile uso di questo o altri parametri correlati, come possibile fattore predittivo.²⁹⁻⁴⁰ Iniziali dati interessanti sembrano derivare anche da approcci target all'inibizione del pathway di FGF-R, espresso in una bassa percentuale di pazienti.⁴¹⁻⁴²

Bibliografia

- 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.
- Negri E, La Vecchia C. Epidemiology and prevention of bladder cancer. *Eur J Cancer Prev* 2001; 10:7-14.
- 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.
- 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.
- Dietrich H, Dietrich B. Ludwig Renh (1849-1930) pioneering findings on the aetiology of bladder tumours. *World J Urol* 2001; 19:151-3.
- Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, Redaelli A. *Cancer Pract* 2002; 10:311-22.
- 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.
- 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.
- 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.
- Aben KK, Witjes JA, Schoenberg MP, et al. Familial aggregation of urothelial cell carcinoma. *Int J Cancer* 2002; 98:274-8.
- Sijmons RH, Kiemeneij LA, Witjes JA, Vasen HF. Urinary tract cancer and hereditary non polypoid colorectal cancer: risks and screening options. *J Urol* 1998; 160:466-70.
- Crockett DG, Wagner DG, Holmäng S, et al. Upper urinary tract carcinoma in Lynch syndrome cases. *J Urol* 2011; 185: 627-30.
- AIRTUM Working Group. I tumori in Italia, rapporto 2016: Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2017; 41 (2 Suppl. 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361:1927-34.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Sternberg CN, Caldoro F, Pizzocaro G, et al. Chemotherapy with an every-2-week regimen of gemcitabine and paclitaxel in patients with transitional cell carcinoma

- who have received prior cisplatin-based therapy. *Cancer* 2001; 92:2993-8.
29. Powles T, Eder JP, Fine GD, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 2014; 558-62.
 30. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 387:1909-20.
 31. Sharma P, Bono P, Kim JW, et al. Efficacy and safety of nivolumab monotherapy in metastatic urothelial cancer (mUC): Results from the phase I/II CheckMate 032 study. *J Clin Oncol* 2016; 34 [Suppl.; Abstr 4501].
 32. Balar AV, Galsky MD, Loriot Y, et al. Atezolizumab (atezo) as first-line (1L) therapy in cisplatin-ineligible locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC): Primary analysis of IMvigor210 cohort 1. *J Clin Oncol* 2016; 34 [Suppl.; Abstr LBA4500].
 33. Dreicer R, Hoffman-Censits J, Flaig TW, et al. Updated efficacy and >1-y follow up from IMvigor 210: Atezolizumab (atezo) in platinum (plat) treated locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC). *J Clin Oncol* 2016; 34 [Suppl.; Abstr 4515].
 34. Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), a PD-L1 antibody, in urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34 [Suppl.; Abstr 4502].
 35. Apolo AB, Infante JR, Hamid O, et al. Avelumab (MS-B0010718C; anti-PD-L1) in patients with metastatic urothelial carcinoma from the JAVELIN solid tumor phase 1b trial: Analysis of safety, clinical activity, and PD-L1 expression. *J Clin Oncol* 2016; 34 [Suppl.; Abstr 4514].
 36. Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S, et al. Pembrolizumab (MK-3475) for advanced urothelial cancer: updated results and biomarker analysis from KEYNOTE-012. *J Clin Oncol* 2015; 33 [Suppl.; Abstr 4502].
 37. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. for the KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017; 376 (11):1015-26.
 38. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. for the IMvigor210 Study Group. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017; 389 (10064):67-76.
 39. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 387(10031):1909-20.
 40. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18 (3):312-22.
 41. Pal SK, Rosenberg JE, Keam B, et al. Efficacy of BGJ398, a fibroblast growth factor receptor (FGFR) 1-3 inhibitor, in patients (pts) with previously treated advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC) with FGFR3 alterations. *J Clin Oncol* 2016; 34 [Suppl.; Abstr 4517].
 42. Nogova L, Sequist LV, Perez Garcia JM, et al. Evaluation of BGJ398, a fibroblast growth factor receptor 1-3 kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors harboring genetic alterations in fibroblast growth factor receptors: results of a global phase I, dose-escalation and dose-expansion study. *J Clin Oncol* 2017; 35 (2):157-65.

8 Fattori di rischio

■ 8A. ALIMENTAZIONE E RISCHIO NEOPLASTICO

FABRIZIO NICOLIS¹, SABINA SIERI², LUCILLA TITTA³

¹Direttore Sanitario, Ospedale "Sacro Cuore – Don Calabria" Negrar (VR)

fabrizio.nicolis@sacrocuore.it

²Unità di Epidemiologia e Prevenzione - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

sabina.sieri@istitutotumori.mi.it

³Dipartimento di Oncologia Sperimentale, Istituto Europeo di Oncologia

lucilla.titta@ieo.it

Introduzione

La dieta, intesa come il complesso delle abitudini alimentari, è attualmente considerata l'unico fattore ambientale in grado di modulare il rischio neoplastico sia come fattore protettivo sia come fattore di rischio a seconda della qualità, della quantità e della frequenza di consumo degli alimenti che la compongono. L'istituzione internazionale più accreditata in quest'area, il WCRF (World Cancer Research Fund) ha selezionato, sulla base di una revisione sistematica della letteratura, fattori di rischio e fattori protettivi legati all'alimentazione allo scopo di diffondere raccomandazioni basate su solide evidenze scientifiche per ridurre l'insorgenza dei tumori.¹ La ricerca su nutrizione e malattie oncologiche si è notevolmente sviluppata negli ultimi 30 anni, stimolata inizialmente da studi epidemiologici che mostravano differenze nell'incidenza di tumori in popolazioni con diverse abitudini alimentari.²

Già nel 1981 si stimava che la percentuale di malattie oncologiche prevenibile attraverso la modifica della dieta e la riduzione di sovrappeso e obesità raggiungesse il 35%.³ Recentemente, dati ottenuti dallo studio EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) mostrano che l'aderenza alle raccomandazioni del WCRF è associata alla prevenzione di tumori allo stomaco, endometrio, esofago, colon-retto, bocca, faringe e laringe: tale riduzione del rischio può raggiungere il 16%.⁴ Anche l'aderenza alla dieta mediterranea è stata studiata in relazione alla mortalità per patologie neoplastiche con il risultato di una riduzione significativa del 10% e con un rischio più basso in particolare per l'adenocarcinoma del colon-retto.⁵ La grande mole di letteratura scientifica su cui si basano tali osservazioni comprende tutti i diversi tipi di studi epidemiologici, gli studi clinici controllati randomizzati su volontari, e infine,

per analizzare i meccanismi alla base degli effetti osservati, gli studi condotti in modelli animali e cellulari.

Tuttavia, studiare l'associazione tra dieta e insorgenza di tumore è molto complesso, i composti assunti attraverso gli alimenti sono migliaia, una dieta tipica dei Paesi occidentali può fornire infatti più di 25.000 composti bioattivi ogni giorno, la cui quantità e qualità possono variare ampiamente.⁶ Ogni composto bioattivo avrebbe inoltre il potenziale per modificare diversi aspetti del processo di carcinogenesi, da solo o in combinazione con altri micronutrienti, è quindi difficile attribuire un effetto causale a composti specifici; è più probabile che l'effetto della dieta sull'insorgenza di neoplasie derivi da una combinazione di influenze su diverse vie metaboliche coinvolte nella carcinogenesi. Si può comprendere quindi la grande difficoltà nell'indagare i legami tra alimentazione e rischio neoplastico a livello molecolare. Il disegno prospettico di coorte è considerato il più affidabile nello studio di tali associazioni, perché la dieta è indagata nel periodo in cui non è ancora insorta la malattia e la possibilità di raccogliere campioni biologici permette di studiare, oltre che le associazioni tra consumo di determinati alimenti o pattern alimentari con l'insorgenza di specifici tipi di tumore, anche gli effetti della dieta su biomarcatori e/o fattori intermedi nella relazione tra dieta e rischio neoplastico. È necessaria quindi un'adeguata precisione nella misurazione dei consumi alimentari per poter rilevare associazioni attendibili.⁷

Inoltre è necessario considerare che i comportamenti alimentari sono spesso associati ad altri aspetti dello stile di vita che potrebbero influenzare il rischio neoplastico, quindi gli studi devono essere valutati anche secondo il grado con cui sono state affrontate tali variabili di confondimento.

Poiché tutte le tipologie di studi hanno limiti, nella maggior parte dei casi nessuna singola tipologia di studio fornirà conclusioni definitive per quanto riguarda l'associazione tra dieta e rischio neoplastico. Così, le conclusioni più attendibili si baseranno su una valutazione attenta e critica di tutte le forme di evidenza.⁸

Fattori di rischio legati all'alimentazione

Nelle revisioni sistematiche degli enti internazionali come WCRF e IARC (International Agency for Research on Cancer) sono stati identificati alcuni comportamenti legati all'alimentazione che innalzano il rischio di diversi tipi di tumore.

Esistono comportamenti a rischio legati direttamente al consumo di determinati alimenti come alcool, sale, carne rossa e conservata; oppure associati alla cottura e alla conservazione degli alimenti. Troviamo infine l'obesità, il fattore di rischio più convincente in relazione a molti tipi di tumore, che è essenzialmente legato in maniera diretta alla quantità di energia introdotta con la dieta (in particolare al consumo di alimenti ad alta densità calorica e a bassa densità di nutrienti) e alla sedentarietà. Il report del WCRF 2007 (www.dietandcancerreport.org) e i successivi aggiornamenti CUP 2010-2016 rappresentano al momento la fonte più autorevole sull'associazione tra dieta e cancro.

Le conclusioni di questo report sono state tratte sulla base di una serie di metanalisi e revisioni sistematiche della letteratura ad oggi disponibili sull'argomento. Sono stati considerati tutti i diversi tipi di studi epidemiologici (da quelli descrittivi a quelli pro-

spettici), dando particolare peso ai risultati confermati da studi condotti con metodologie diverse e replicati in popolazioni diverse. Sono stati stabiliti dei criteri precisi per l'attribuzione del livello di evidenza: il tipo di studio (con il peso più rilevante attribuito agli studi prospettici), la mancata o ridotta eterogeneità tra studi, la loro buona qualità, l'esistenza di una relazione dose-risposta e, infine, la plausibilità biologica dell'associazione. Le evidenze sono state quindi classificate in quattro livelli: "convincenti", "probabili", "limitate" e "improbabili". Solo le evidenze convincenti e probabili sono state alla base delle raccomandazioni.

Alcool

Il consumo eccessivo di alcool è in Europa il terzo fattore di rischio di malattia e morte prematura, dopo il fumo e l'ipertensione (www.epicentro.iss.it). La IARC conferma l'associazione tra consumo di bevande alcoliche e tumori in maniera dose-dipendente, trovando un rischio aumentato per i tumori di cavità orale, faringe, laringe, esofago, fegato, colon-retto e mammella.⁹ In entrambi i sessi, la frazione di rischio attribuibile all'alcool è alta per i tumori del tratto aereo superiore (25-44%), del fegato (18-33%) e del colon-retto (4-17%); nelle donne è circa il 5% per il tumore della mammella. Anche la modalità di consumo influenza la relazione tra alcool e rischio di tumore: le associazioni più forti si trovano nei forti bevitori, specificatamente nei forti bevitori abituali.¹⁰

La cancerogenicità dell'alcool è giustificata da diversi meccanismi biologici; tra loro, la genotossicità dell'acetaldeide, metabolita dell'etanolo, che gioca il ruolo principale. Proprio su tali basi si fonda una delle raccomandazioni della 4ª edizione del Codice Europeo Contro il Cancro (ECAC): se si consumano bevande alcoliche di qualsiasi tipo, limitare l'assunzione. La raccomandazione indica: "Per la prevenzione del cancro è meglio non bere alcool". Tuttavia, anche riducendo il consumo di alcool da quattro o più unità alcoliche al giorno ad una o meno, il rischio di tumore epatico si ridurrebbe del 48%, quello del colon-retto del 31% e quello della mammella del 30%.¹⁰

Inoltre, secondo il WCRE, esiste un'interazione tra alcool e fumo: il tabacco infatti può indurre mutazioni specifiche nel DNA che sono meno efficientemente riparate in presenza di metaboliti dell'alcool. L'alcool può anche funzionare come solvente, migliorando la penetrazione di altre molecole cancerogene in cellule della mucosa intestinale. Inoltre, gli effetti dell'alcool possono essere mediati attraverso la produzione di prostaglandine e la generazione di radicali liberi. Nel caso dell'alcool è evidente un effetto dose-risposta e il rischio aumenta sensibilmente in relazione al numero di unità alcoliche assunte. Per l'adenocarcinoma del colon-retto, l'effetto appare più forte negli uomini che nelle donne.¹

In Italia i dati del sistema di sorveglianza Passi hanno registrato che poco meno della metà della popolazione adulta italiana (45%) non consuma bevande alcoliche, il 38% beve moderatamente, mentre il 17% ha un consumo di alcool a maggior rischio per quantità o modalità di assunzione. ^{Figura 35}

Sale (alimenti conservati con sale)

Il tumore dello stomaco è, secondo il WCRE, l'unico tipo di tumore per cui è stata riscontrata un'evidenza probabile tra consumo di sale e aumentato rischio.¹ Le evidenze indicano che l'effetto del consumo di sale sull'insorgenza di tumore allo stomaco è principalmente dovuto ad un consumo regolare di cibi conservati con il sale. Questo in parte

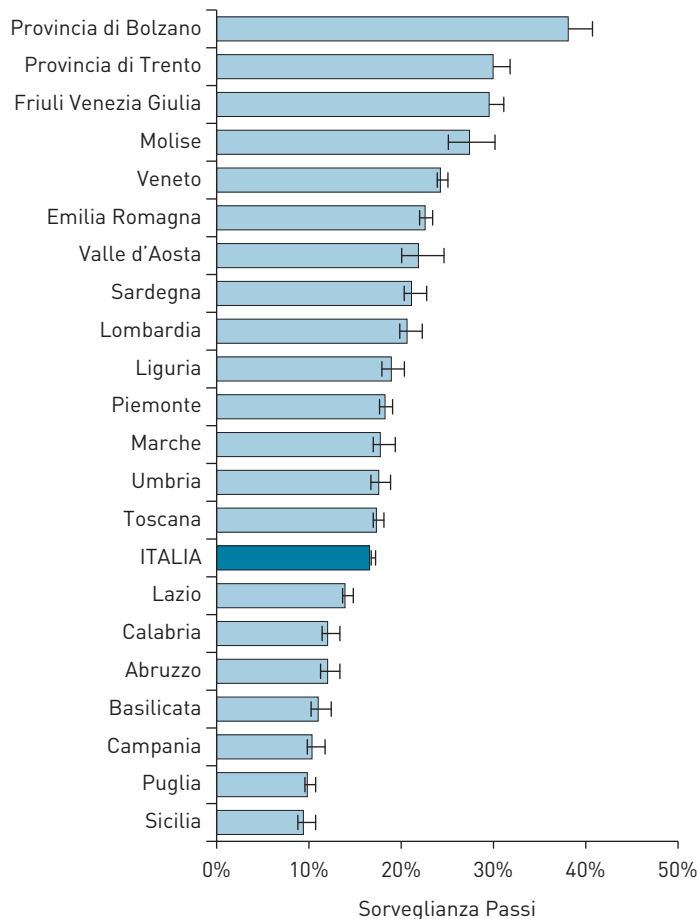


FIGURA 35. Consumo di alcool a maggior rischio per quantità o modalità di assunzione. 2012-2015 Sorveglianza Passi (www.epicentro.iss.it).

perché tali alimenti sono molto consumati nei Paesi orientali, in particolare in Giappone, dove l'incidenza di tumore allo stomaco è stata ed è ad oggi molto elevata.¹¹ Tuttavia, l'incidenza di questo tipo di tumore è elevata anche nei Paesi in cui le diete tradizionali contengono notevoli quantità di sale e la concentrazione di sale in molti alimenti trasformati, consumati in Europa e Nord America, si avvicina a quella di alimenti conservati con il sale, tipici dei Paesi orientali.

Esistono prove fornite da esperimenti di laboratorio che l'alta assunzione di sale può danneggiare la mucosa dello stomaco, favorendo infiammazione e atrofia. Tali danni alla mucosa possono aumentare il rischio di colonizzazione di *Helicobacter pylori*, il fattore di rischio principale per il tumore gastrico.¹²

Le conclusioni del panel di esperti del Continuous Update Project del WCRF sono che un maggior consumo di cibi conservati con aggiunta di sale è probabilmente una

delle cause di tumore allo stomaco. Tra i probabili fattori di rischio sono stati confermati gli alimenti conservati con il sale, mostrando come il rischio non sia influenzato dalla tipologia di alimento, ma dal metodo di conservazione in sé.¹³

In Italia, nell'ambito del programma nazionale "Guadagnare Salute" è stato promosso il progetto Minisal-GIRCSI al fine di ottenere informazioni attendibili sul consumo medio di sodio, di potassio e di iodio pro capite nella popolazione italiana su base regionale, per classi di età e in relazione alla presenza di ipertensione arteriosa.^{Figura 36}

Dal report emerge in sintesi che:

- negli adulti il consumo medio di sale al giorno è risultato pari a 10,6 grammi negli uomini e 8,6 nelle donne, ben oltre l'apporto di sale raccomandato (5 grammi);
- il consumo di sale risulta avere una stratificazione regionale, con valori maggiori al Sud;
- in quasi tutte le Regioni non più dell'1% dichiara di consumare sempre pane senza sale o con pochissimo sale.

Carne rossa e carne conservata

Il consumo di carne rossa (bovina, suina, ovina, caprina, ecc.) e di carne conservata (salumi, insaccati, affettati) aumenta il rischio di tumore del colon-retto con evidenza convincente WCRF/AICR.¹⁴

La IARC ha classificato la carne rossa come probabilmente cancerogena per l'uomo (gruppo 2A, <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>), sulla base di evidenze limitate, mentre la carne conservata come cancerogena per l'uomo (gruppo 1) sulla base di prove sufficienti per stabilire un nesso causale tra il loro consumo e il cancro del colon-retto. Il consumo giornaliero di una porzione di 50 grammi di carne

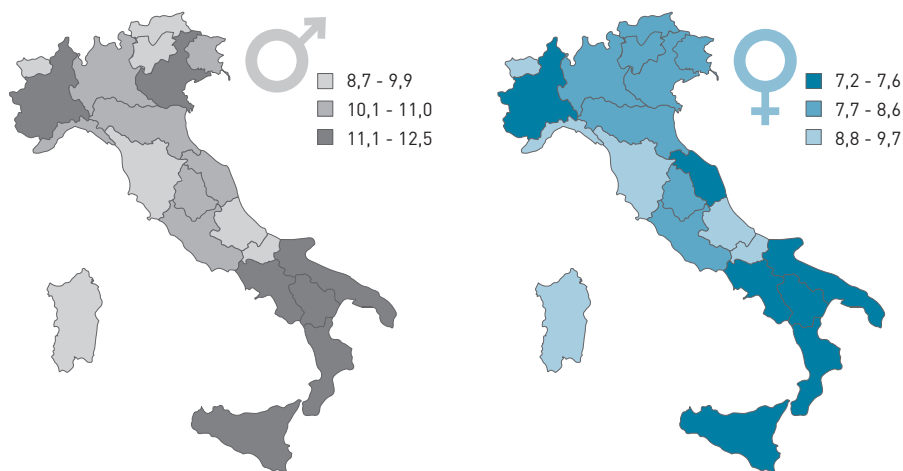


FIGURA 36. Valori medi del consumo giornaliero di sale (g) per Regione, uomini e donne 35-79 anni. Fonte: Oec/Hes 2008-2012 (www.cuore.iss.it/prevenzione/ProgettoMinisal).

conservata aumenta in media il rischio di ammalarsi di tumore del colon-retto del 18% e una porzione di 100 grammi di carni rosse lo aumenta del 17%.¹⁵

I meccanismi proposti sono diversi, ma tra i più probabili vi è la formazione di mutageni: ammine eterocicliche, idrocarburi policicloaromatici e composti N-nitrosi.¹⁶ Inoltre, la presenza di ferro-eme, che può stimolare la formazione di radicali liberi, sembra avere un ruolo centrale nell'insorgenza del tumore del colon.¹⁷ Infine, le carni conservate contengono elevate quantità di sale e quindi sono un potenziale fattore di rischio per il tumore dello stomaco.

In Italia, secondo l'indagine INRAN-SCAI 2005-2006, il consumo medio di carni rosse è di 623 grammi alla settimana, mentre il consumo di salumi è di 190 grammi (The Italian National Food Consumption Survey INRAN-SCAI 2005-06: main results in terms of food consumption).

Fattori di rischio neoplastico da conservazione e/o cottura degli alimenti

Le micotossine sono composti tossici prodotti da diversi tipi di funghi, appartenenti principalmente ai generi *Aspergillus*, *Penicillium* e *Fusarium*. In particolari condizioni ambientali, quando la temperatura e l'umidità sono favorevoli, questi funghi proliferano e possono produrre micotossine. Generalmente entrano nella filiera alimentare attraverso colture contaminate destinate alla produzione di alimenti e mangimi, principalmente di cereali (fonte: EFSA, European Food Safety Authority). La presenza di micotossine negli alimenti al di sopra di determinate concentrazioni può avere effetti genotossici; secondo l'ultimo Continuous Update Report del WCRF c'è un'evidenza convincente che il consumo di alimenti contaminati da micotossine aumenti il rischio di tumore epatico.¹⁸

Appartengono al gruppo delle sostanze con attività carcinogena, che si possono formare durante la cottura o altri processi di lavorazione, anche le amine eterocicliche (HCAs), gli idrocarburi policiclici aromatici (IPA) e i composti N-nitrosi (NOC). Per quanto riguarda tali composti i prodotti più a rischio sono la carne fresca alla brace e la carne lavorata per la conservazione; la concentrazione di tali sostanze negli alimenti aumenta in maniera proporzionale alla temperatura di trattamento.¹⁹

Per quanto riguarda i fattori di rischio legati alla conservazione e alla cottura degli alimenti, l'Unione Europea ha introdotto, sulla base del parere scientifico dell'EFSA, diverse norme e conseguenti sistemi di controllo per ridurre al minimo la presenza di micotossine e altri contaminanti negli alimenti e nei mangimi in tutti i Paesi dell'Unione.

Obesità

L'obesità è emersa come il principale fattore di rischio per l'insorgenza dei tumori e il controllo del peso corporeo emerge come principale raccomandazione per la prevenzione oncologica. Il nostro peso corporeo rappresenta l'espressione tangibile del bilancio energetico tra entrate e uscite caloriche. Se si introduce più energia di quanta se ne consuma, l'eccesso si accumula nel corpo sotto forma di grasso, determinando un aumento di peso oltre la norma, quindi sovrappeso od obesità. Diversi studi sperimentali hanno messo in evidenza come la restrizione calorica sia in grado di inibire il processo di cancerogenesi.²⁰

La plausibilità biologica che lega l'adiposità al rischio di tumore include una serie di alterazioni metaboliche quali elevati livelli di insulina, aumento della biodisponibilità del fattore di crescita insulino-simile di tipo I (IGF-I) e degli ormoni steroidei. Il tessuto adiposo è inoltre riconosciuto come una fonte di ormoni e citochine (adipochine), quali leptina, adiponectina e citochine infiammatorie.²¹

Numerosi studi osservazionali hanno messo in evidenza come l'eccesso di peso aumenti il rischio di ammalarsi di diversi tipi di tumore. L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro di Lione (IARC), nell'ambito della serie delle monografie sulla prevenzione del cancro, ha pubblicato nel 2002 il volume sul controllo del peso e l'attività fisica in cui ha riportato una sufficiente evidenza scientifica per affermare che il sovrappeso e l'obesità siano associati a un aumentato rischio di sviluppare il tumore di colon-retto, endometrio, rene, esofago (adenocarcinoma) e mammella in menopausa.²²

Successivamente il WCRF, nel report del 2007 e nei successivi aggiornamenti sulle singole sedi tumorali (2010-2016 CUP reports), ha confermato l'associazione con queste sedi tumorali, aggiungendo anche la sede del fegato con un livello di evidenza convincente e di cistifellea, pancreas, prostata in stadio avanzato, stomaco (cardias) e ovaio con un livello di evidenza probabile. Queste associazioni sono state infine confermate dal gruppo di lavoro della IARC sull'obesità che, nell'aggiornamento del 2016, ha riportato una sufficiente evidenza di un aumentato rischio anche per il tumore della tiroide, il mieloma multiplo e il meningioma,²³ sedi non valutate nel WCRF.

In Europa è stato stimato che circa il 3,2% dei tumori negli uomini e l'8,6% nelle donne sarebbero attribuibili al peso in eccesso.²⁴ Il WCRF ha recentemente fatto una stima di prevenibilità per le 11 sedi tumorali associate con un livello di evidenza convincente e probabile al sovrappeso. In Inghilterra è stato stimato che il 17% (con un intervallo dal 4 al 38%) di questi tumori sarebbe prevenibile attraverso il controllo del peso corporeo.²⁵ Prendendo in considerazione tutti i tumori e non solo quelli collegati al sovrappeso, il rischio attribuibile scende al 5,5% (4,1 negli uomini e 6,9% nelle donne).²⁶

In Italia, secondo i dati raccolti tra il 2011 e il 2015 dal sistema di sorveglianza Passi, il 31,6% degli adulti è sovrappeso, mentre il 10,4% è obeso, con punte del 13,5% in Molise. "Passi d'argento", il sistema sperimentale di sorveglianza della salute della popolazione anziana, infine, indica che nella popolazione tra i 65 e i 75 anni di età è in sovrappeso/obeso il 60% degli individui; tra i 75 e gli 84 anni le persone in sovrappeso/obesità sono il 53% e tra gli ultra-85enni il 42%.^{Figura 37}

Alimenti ad alta densità calorica

Il controllo del peso corporeo può essere raggiunto sia attraverso l'aumento dell'attività fisica sia attraverso la riduzione del consumo di alimenti ad alta densità energetica.

Una quota crescente di evidenze scientifiche indica che abbassando la densità energetica (cioè la quantità di energia per peso dell'alimento) della dieta si può ridurre l'introito energetico.²⁷

Le diete ad alta densità calorica contengono inoltre poche fibre e sono ricche in grassi, carboidrati raffinati e zuccheri aggiunti.

Conclusioni

In Italia la proporzione di popolazione esposta a fattori di rischio neoplastici associati all'alimentazione è probabilmente molto alta. Sovrappeso e obesità, consumo

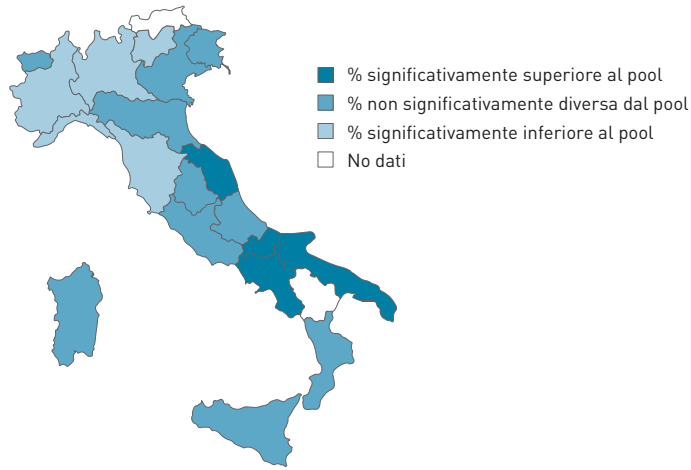


FIGURA 37. Eccesso ponderale nella popolazione over 65, prevalenze per Regione di residenza, PDA 2012. Valore di pool: 57,2% (CI 95% 56,3-58,2%) Sorveglianza Passi d'argento (www.epicentro.iss.it).

eccessivo di sale e/o alcool, consumo eccessivo di carni rosse fresche e lavorate sono infatti comportamenti molto comuni. Anche se le evidenze sull'associazione tra dieta e rischio neoplastico nella popolazione italiana sono meno numerose rispetto ad altri Paesi, si può ipotizzare che l'impatto complessivo sull'incidenza di cancro che ne deriva sia di grande rilevanza per la salute pubblica e giustifichi la diffusione e la promozione di campagne di prevenzione oncologica attraverso corretti stili di vita.

Bibliografia

1. World Cancer Research Fund International/American Institute of Cancer Research. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. WCRF/AICR, Washington DC, 2007.
2. Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 1975;15 (4):617-31.
3. 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; 66 (6):1191-308.
4. Romaguera D, Vergnaud AC, Peeters PH, et al. Is concordance with World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines for cancer prevention related to subsequent risk of cancer? Results from the EPIC study. *Am J Clin Nutr* 2012; 96 (1): 50-63.
5. Schwingshackl L, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer* 2014; 135 (8): 1884-97.
6. Report of a WHO Study Group. Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1990; 797:1-204.
7. Norata T, Scoccianti C, Boutron-Ruault MC, et al. European Code against Cancer. 4th Edition: Diet and cancer. *Cancer Epidemiology* 2015; 39S:56-66.
8. Key TJ, Schatzkin A, Willett WC, et al. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public Health Nutrition* 2004; 7 (1A):187-200.
9. IARC Working Group on the evaluation of carcinogenic risks to human: personal habits and indoor combustions. volume 100 E. A review of human carcinogens.

- International Agency for Research on Cancer, 2012.
10. Scoccianti C, Cecchini C, Anderson A, et al. European Code against Cancer. 4th Edition: Alcohol drinking and cancer. *Cancer Epidemiology* 2015; 39:S67-S74.
 11. Kim MK, Sasaki S, Sasazuki S, et al. Prospective study of three major dietary patterns and risk of gastric cancer in Japan. *Int J Cancer* 2004; 110:435-42.
 12. Gaddy JA, Radin JN, Loh JT, et al. High dietary salt intake exacerbates *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinogenesis. *Infect Immun* 2013; 81:2258-67.
 13. Stomach Cancer Report, Continuous Update Project. Analysing research on cancer prevention and survival, 2016.
 14. Continuous Update Project Report. Food, nutrition, physical activity and the prevention of colorectal cancer, 2011.
 15. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol* 2015; 16 (16):1599-600.
 16. Abid Z, Cross AJ, Sinha R. Meat, dairy, and cancer. *Am J Clin Nutr* 2014;100 Suppl. 1:386S-93S.
 17. Bastide NM, Pierre FH, Corpet DE. Heme iron from meat and risk of colorectal cancer: a meta-analysis and a review of the mechanisms involved. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4 (2):177-84.
 18. Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of liver cancer: World Cancer Research Fund in Association/American Institute for Cancer Research, 2015.
 19. Goldman R, Shields PG. Food mutagens. *J Nutr* 2003; 133 (Suppl. 3):965S-73S.
 20. Hursting SD, Lavigne JA, Berrigan D, et al. Calorie restriction, aging, and cancer prevention: mechanisms of action and applicability to humans. *Annu Rev Med* 2003; 54:131-52.
 21. Anderson AS, Key TJ, Norat T, et al. European Code against Cancer. 4th Edition: Obesity, body fatness and cancer. *Cancer Epidemiol* 2015; 39 (Suppl. 1):S34-S45.
 22. Vainio H, Kaaks R, Bianchini F. Weight control and physical activity in cancer prevention: international evaluation of the evidence. *Eur J Cancer Prev* 2002; 11 (Suppl. 2):S94-100.
 23. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. for the International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Body fatness and cancer-viewpoint of the IARC working group. *N Engl J Med* 2016; 375:794-8.
 24. Renehan AG, Soerjomataram I, Leitzmann MF. Interpreting the epidemiological evidence linking obesity and cancer: a framework for population-attributable risk estimations in Europe. *Eur J Cancer* 2010; 46 (14):2581-92.
 25. World Cancer Research Fund. Cancer preventability estimates for diet, nutrition, body fatness, and physical activity. 2015. Available from: <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts>
 26. Parkin DM, Boyd L, Walker LC. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer* 2011; 105 (Suppl. 2):S77-S81.
 27. Rolls BJ. The relationship between dietary energy density and energy intake. *Physiol Behav* 2009; 97 (5):609-15.

■ 8B. INQUINAMENTO ATMOSFERICO E TUMORI

DIEGO SERRAINO¹, PAOLO CONTIERO², LUIGINO DAL MASO¹, SANTE MINERBA³,

ALESSANDRO COMANDONE⁴, FABRIZIO NICOLIS⁵

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

²Unità di Epidemiologia Ambientale - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano
paolo.contiero@istitutotumori.mi.it

³SC Statistica ed Epidemiologia Asl Taranto - Registro Tumori Taranto

⁴SC di Oncologia, Ospedale Humanitas Gradenigo Torino
alessandro.comandone@gradenigo.it

⁵Direttore Sanitario, Ospedale "Sacro Cuore - Don Calabria" Negrar (VR)
fabrizio.nicolis@sacrocuore.it

Introduzione

L'inquinamento atmosferico, un fenomeno ubiquo, complesso e mutevole connesso ai diversi modelli di sviluppo socio-economico, rappresenta uno dei principali fattori di rischio per la salute umana in relazione sia a effetti acuti, per episodi brevi e significativi di esposizione agli inquinanti dispersi in aria, sia cronici, derivanti da esposizioni di lunga durata. Molti degli inquinanti generati dalle attività antropiche sono gli stessi di quelli

prodotti da sorgenti naturali, ma fattori meteo-climatici e caratteristiche morfologiche degli ambienti urbani (dove si concentra la gran parte delle attività antropiche inquinanti) ne favoriscono accumulo e concentrazione e contribuiscono a innescare la formazione di ulteriori inquinanti. L'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), l'Agenzia europea per l'ambiente (AEA) e l'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC, Lione) hanno più volte sottolineato la necessità di aumentare gli sforzi per combattere l'inquinamento atmosferico e, conseguentemente, ridurre i rischi per la salute umana. Tuttavia, nonostante venga coordinata a livello internazionale e gli impegni siano formalmente sottoscritti dai governi, la lotta all'inquinamento atmosferico procede molto lentamente e con notevoli differenze geografiche nel grado di adesione agli obiettivi fissati. Per esempio, tra i 27 Paesi europei che hanno sottoscritto accordi sul clima, uno solo (la Svezia) ha registrato un grado di adesione eccellente agli impegni presi; due hanno registrato (Germania e Francia) un grado sufficiente; 16 un grado insufficiente-scarso; e nove (tra cui l'Italia) un grado molto scarso di adesione agli impegni.^{Figura 38}

Dal punto di vista tecnico, gli inquinanti atmosferici possono essere classificati in vario modo: in base alla loro origine (primari e secondari), all'ambiente di rilascio (indoor e outdoor) o in relazione alla composizione chimica (gassosi e particolati).^{Tabelle 33-35}

Per quanto riguarda il particolato atmosferico, accanto alle fonti di emissioni note quali il traffico stradale, le combustioni non industriali (riscaldamento residenziale) e le combustioni industriali bisogna sottolineare il ruolo delle emissioni dovute alle attività dell'agricoltura e degli allevamenti intensivi di animali che sono arrivate a contribuire nel 2014 per una quota del 10,7% sul totale.¹

Lo stato di qualità dell'aria nei Paesi europei, Italia inclusa, e la conseguente esposizione ambientale della popolazione sono oggetto di continuo monitoraggio. Nel 2014 la European Environment Agency (EEA) ha pubblicato il report "Air pollution fact sheet 2014 – Italy". Per l'Italia, le stime medie per le aree urbane per gli anni 2010-2012 hanno dimostrato come la popolazione italiana sia stata molto spesso esposta a valori maggiori rispetto ai limiti stabili dalla normativa europea (recepita in Italia dal d.lgs 155/2010).^{Tabella 36} Ad esempio, si stima che, nel 2012, il 50,7% degli italiani sia stato esposto a 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ di PM_{10} (le polveri sottili o particolato - particulate matter, PM), per più di 35 giorni all'anno, e il 62,1% a concentrazioni di ozono superiori ai limiti di legge europei.^{Tabella 36}

La comprensione, in termini quantitativi, del ruolo negativo sulla salute umana degli inquinanti atmosferici in base a ciascuna delle sorgenti emissive sopra elencate è complessa. Le relative indagini di epidemiologia ambientale (cioè quelle che si occupano di esposizioni involontarie, non occupazionali, a sostanze presenti nell'ambiente e potenzialmente nocive per la salute) devono svolgersi in un contesto multidisciplinare di analisi chimico-fisiche, di modelli statistico-matematici e di valutazioni clinico-epidemiologiche. Dati ambientali e sanitari vengono, quindi, congiuntamente usati nel tentativo di migliorare le conoscenze sulla relazione tra inquinamento ambientale e danni alla salute umana. È importante, in questo contesto, sottolineare alcuni aspetti metodologici peculiari di tali indagini per un'appropriata lettura dei risultati in relazione alle conoscenze attuali sulle cause dei tumori, rimandando per maggiori approfondimenti alla pubblicazione "Inquinamento atmosferico e salute umana: ovvero come orientarsi nella lettura e interpretazione di studi ambientali, tossicologici ed epidemiologici".²

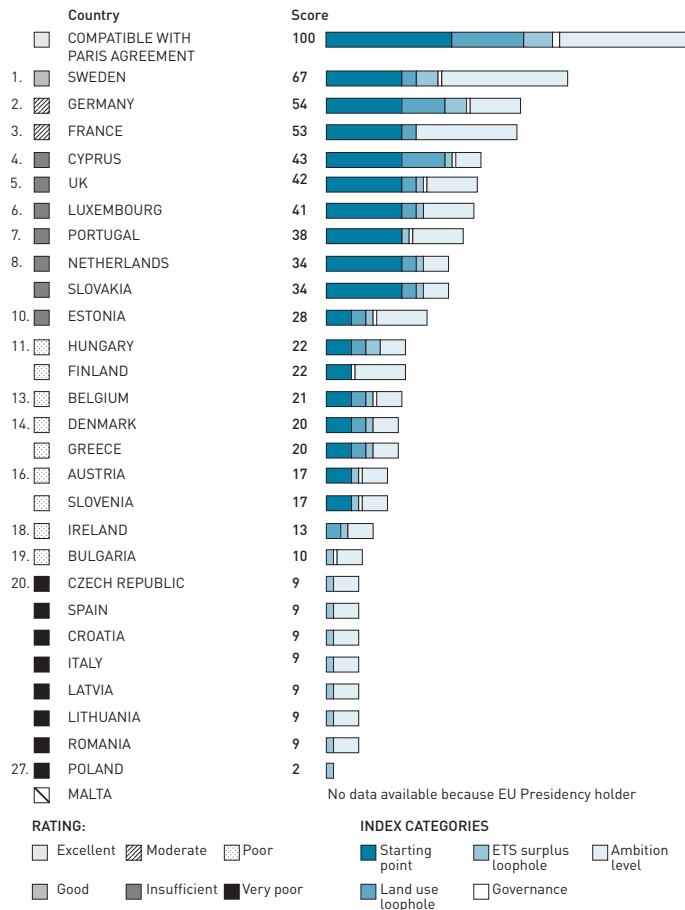


FIGURA 38. Grado di adesione dei vari Paesi europei agli impegni presi per ridurre l'inquinamento atmosferico (Fonte: www.effortsharing.org).

La misura dell'esposizione rappresenta uno dei nodi cruciali negli studi di epidemiologia ambientale. Questa può essere rilevata in modo diretto, attraverso il monitoraggio individuale (ad esempio, con sistemi di monitoraggio dell'aria e relativi biomarker), o attraverso metodi indiretti: uso della residenza in prossimità della fonte inquinante, misurazioni o monitoraggi ambientali e modelli di dispersione dei contaminanti. Il ricorso alle misurazioni dirette è raro, essenzialmente per i costi elevati; la distanza dalla fonte inquinante e i modelli di dispersione degli inquinanti, invece, vengono spesso utilizzati come approssimazione dell'esposizione. Relativamente all'uso dei modelli di dispersione degli inquinanti, si tratta di un approccio metodologico che consiste nell'utilizzo di modelli computerizzati per definire diversi livelli di esposizione. Tali modelli necessitano di informazioni sul rilascio degli inquinanti, unitamente ai dati di altezza alla quale avviene l'emissione stessa e a dati meteorologici come temperatura, direzione e velocità dei venti prevalenti; tutto questo al fine di prevedere i livelli di concentrazione degli

A. INQUINANTI PRIMARI-SECONDARI

1. **PRIMARI:** inquinanti emessi direttamente in atmosfera (per esempio, SO₂, NO, CO, PM).
2. **SECONDARI:** inquinanti che si formano in atmosfera come risultato di reazioni chimiche con altri inquinanti e gas (per esempio, O₃, NO₂, alcuni particolati).

B. INQUINANTI INDOOR-OUTDOOR**1. INDOOR**

- a Fonti: cucina e combustione, risospensione di particelle, materiali da costruzione, condizionamento dell'aria, prodotti di consumo (tipo agenti chimici usati per la pulizia della casa), riscaldamento, penetrazione di inquinanti dall'esterno.
- b Inquinanti: prodotti di combustione (per esempio, fumo di tabacco e legno), CO, CO₂, composti organici volatili (per esempio, aldeidi, alcool, alcani e chetoni), agenti microbici, polveri organiche, radon, fibre vetrose artificiali.

2. OUTDOOR

- a Fonti: industrie, impianti energetici, inceneritori, attività commerciali, traffico autoveicolare, attività agricole, processi naturali.
- b Inquinanti: SO₂, O₃, NO_x, CO, PM, composti organici volatili, metalli, sabbia o polveri inorganiche.

C. INQUINANTI GASSOSI-PARTICOLATI

1. **GASSOSI:** SO₂, NO_x, O₃, CO, composti organici volatili.
2. **PARTICOLATI:** PM inalabile (diametro aerodinamico ≤10 μm, PM₁₀), particelle grossolane (<10 μm e >2,5 μm, PM_{10-2,5}), PM fine (≤2,5 μm, PM_{2,5}), PM ultrafine (≤0,1 μm, PM_{0,1}).

TABELLA 33. Classificazione degli inquinanti atmosferici (Fonte: Epidemiologia & Prevenzione 2013, Supplemento 2).²

inquinanti ad altezze specifiche dal suolo e l'estensione dell'area interessata. In tal modo, la popolazione esposta può essere più accuratamente definita rispetto a quanto avviene con il solo utilizzo della vicinanza come parametro per valutare l'esposizione. Inoltre, le zone interessate alla dispersione degli inquinanti possono essere molto vaste ed è reale la possibilità che le persone vengano contemporaneamente esposte a numerosi inquinanti (ad esempio, quelli emessi da traffico veicolare o da svariate tipologie di impianti produttivi). Il secondo nodo riguarda la popolazione, un'entità dinamica, in quanto gli individui si muovono all'interno e all'esterno dell'area a rischio. A volte, pur conservando la residenza in determinati comuni, alcuni individui posseggono un domicilio diverso o trascorrono lunghi periodi lontano dalla propria abitazione. Ancora, è possibile che soggetti residenti in zone non considerate a rischio passino regolarmente (ad esempio, per motivi di lavoro) parte delle giornate in prossimità di sorgenti inquinanti. È inevitabile, dunque, che ci siano ampi gradi di variabilità, in termini di esposizione, all'interno delle diverse aree. Nonostante tali limitazioni, la misurazione indiretta rimane comunque una tecnica ampiamente utilizzata.

La rarità degli eventi studiati può costituire un'ulteriore limitazione degli studi di epidemiologia ambientale. Infatti, le aree sotto indagine sono spesso relativamente piccole e, in genere, il numero di persone esposte o i casi di malattia sono pochi. Ciò comporta una riduzione della potenza statistica anche in studi ben disegnati, dando luogo a risultati di difficile interpretazione. Quando l'evento sanitario di interesse è una malattia con un lungo periodo di induzione (come i tumori che insorgono, in media, dopo 20-40 anni di esposizione), molto problematico può risultare il tentativo di ricostruzione dell'esposizione nel corso degli anni o dei decenni per una serie di ragioni, tra cui la possibile mancanza di dati attendibili sulle emissioni di inquinanti nel passato, le evoluzioni dei

Inquinante	Caratteristiche	Fonti emissive
PM ₁₀ (PM inalabile)	Il PM ₁₀ ha un diametro 10 µm ed è una polvere inalabile, ovvero in grado di penetrare nel tratto respiratorio superiore (naso, faringe e laringe).	SORGENTI NATURALI: • aerosol marino • incendi • microrganismi • pollini e spore • erosione di rocce • eruzioni vulcaniche
PM _{10-2.5} (particelle grossolane)	Il PM _{10-2.5} ha un diametro compreso tra 10 µm e 2,5 µm, ed è in grado di penetrare nel tratto respiratorio superiore.	SORGENTI ANTROPICHE: • emissioni della combustione dei motori (autocarri, automobili, aeroplani, navi) • emissioni del riscaldamento domestico (in particolare gasolio, carbone e legna)
PM _{2.5} (PM fine)	Il PM _{2.5} ha un diametro 2,5 µm ed è una polvere toracica, cioè in grado di penetrare nel tratto tracheobronchiale (trachea, bronchi, bronchioli).	• residui dell'usura del manto stradale, dei freni e delle gomme delle vetture • emissioni di impianti industriali • lavorazioni agricole
PM _{0.1} (PM ultrafine)	Il PM _{0.1} ha un diametro 0,1 µm ed è una polvere ultrafine, in grado di penetrare profondamente nei polmoni fino agli alveoli.	• inceneritori e centrali elettriche
DIOSSINE	Il termine diossina fa riferimento a un gruppo di 210 composti chimici aromatici policlorurati divisi in due famiglie simili per struttura e formati da elementi chimici quali carbonio, idrogeno, ossigeno e cloro. Alcune diossine hanno struttura chimica simile a quella della policlorodibenzodiossina (PCDD), mentre altre a quella del policlorodibenzofurano (PCDF). Sono sostanze inodori, termostabili, insolubili in acqua e fortemente liposolubili.	SORGENTI NATURALI: • incendi boschivi • eruzioni vulcaniche SORGENTI ANTROPICHE: • emissioni di fabbriche che producono pasta di legno e carta, erbicidi fenolici e conservanti clorati per il legno • inceneritori sanitari e municipali • veicoli a motore • stufe a legna • accumuli di rifiuti chimici
AMIANTO	L'amianto, o asbesto, comprende un gruppo di minerali naturali a struttura fibrosa separabili in fibre molto sottili e resistenti. In natura esistono diversi tipi di amianto, i più diffusi e utilizzati sono: crisotilo, amosite, crocidolite.	SORGENTI NATURALI: L'amianto si trova in natura unito ad altri materiali costituenti la roccia madre. SORGENTI ANTROPICHE: L'amianto in passato ha trovato larga applicazione nella produzione industriale, nel settore edile, manifatturiero e nei trasporti.
METALLI PESANTI	I metalli sono elementi dotati di buona conducibilità termica ed elettrica che a temperatura ambiente si presentano allo stato solido, fatta eccezione per il mercurio. Questi metalli, combinandosi con gli acidi, danno origine a sali.	SORGENTI ANTROPICHE: • vernici e altri prodotti di finitura • combustione di materiali plastici in PVC • fumo di sigaretta • scarichi d'auto • polvere domestica • pile • termometri a mercurio

TABELLA 34. Descrizione degli inquinanti atmosferici particolati (Fonte: Epidemiologia & Prevenzione 2013, Supplemento 2).²

processi produttivi che portano a variazioni nelle emissioni, il turnover della popolazione esposta, nel corso dei decenni, laddove la stabilità del campione è pertanto parametro di notevole importanza.

Inoltre, è sostanziale il problema dei confondenti (cioè, i più importanti fattori di rischio noti), in particolar modo negli studi ecologici di malattia nei dintorni di sorgenti puntiformi. Il livello socio-economico, ad esempio, è causa di una delle principali difficoltà interpretative di studi su piccole aree. Generalmente, le persone che risiedono nei

Inquinante	Caratteristiche	Fonti emissive
OSSIDI DI ZOLFO (SO _x)	Gli ossidi di zolfo sono gas incolori, di odore acre e pungente, prodotti dalla combustione di materiale contenente zolfo. La maggior parte dei composti dello zolfo prodotti dall'attività umana viene convertita in SO ₂ ; solo l'1-2% si trova sotto forma di SO ₃ . L'ossidazione di SO ₂ in SO ₃ è favorita dalle alte temperature e dai prodotti delle reazioni fotochimiche che coinvolgono O ₃ , NO ₂ e idrocarburi.	SORGENTI NATURALI: <ul style="list-style-type: none"> • eruzioni vulcaniche • fitoplancton marino • fermentazione batterica nelle zone paludose • decomposizione di biomasse SORGENTI ANTROPICHE: <ul style="list-style-type: none"> • impianti di riscaldamento non metanizzato • centrali termoelettriche • processi industriali • emissioni veicolari e da mezzi di trasporto marittimo
OSSIDI DI AZOTO (NO _x)	Il monossido di azoto (NO) e il biossido di azoto (NO ₂) si presentano a temperatura ambiente in forma gassosa: l'NO è incolore e inodore, mentre l'NO ₂ è rossastro e di odore forte e pungente.	SORGENTI NATURALI: <ul style="list-style-type: none"> • azione batterica nel suolo SORGENTI ANTROPICHE: <ul style="list-style-type: none"> • impianti di riscaldamento • centrali termoelettriche • emissioni veicolari • processi produttivi [per esempio, produzione di acido nitrico, fertilizzanti azotati]
OZONO (O ₃)	L'ozono è un gas tossico di colore bluastrò, costituito da molecole instabili formate da tre atomi di ossigeno; queste molecole si scindono facilmente liberando ossigeno molecolare e un atomo di ossigeno estremamente reattivo. Per queste sue caratteristiche l'ozono è quindi un energico ossidante in grado di demolire materiali organici e inorganici.	SORGENTI NATURALI: <ul style="list-style-type: none"> • fenomeni di trasporto dagli strati più alti dell'atmosfera SORGENTI ANTROPICHE: <ul style="list-style-type: none"> • traffico autoveicolare • attività industriali e artigianali (inquinanti precursori: idrocarburi e NO₂)
IDROCARBURI POLICICLICI AROMATICI (IPA)	Il termine IPA indica un gruppo di composti organici con due o più anelli aromatici; il benzo(a)pirene è quello più studiato, perché ritenuto altamente tossico.	SORGENTI ANTROPICHE: <ul style="list-style-type: none"> • trasporto veicolare • impianti termici • centrali termoelettriche • inceneritori
COMPOSTI ORGANICI VOLATILI (COV)	Per COV si intende una serie di sostanze in miscele complesse che evaporano facilmente a temperatura ambiente. Il termine "organico" indica che i composti contengono carbonio. I COV sono oltre 300, e i più noti sono gli idrocarburi alifatici (dal n-esano, al n-esadecano e i metilenesani), i terpeni, gli idrocarburi aromatici (benzene e derivati, toluene, o-xilene, stirene), gli idrocarburi clorinati (cloroformio, diclorometano, clorobenzeni), gli alcoli (etanolo, propanolo, butanolo e derivati), gli esteri, i chetoni, e le aldeidi (formaldeide).	SORGENTI NATURALI: <ul style="list-style-type: none"> • sostanze di origine umana, animale e vegetale SORGENTI ANTROPICHE: <ul style="list-style-type: none"> • prodotti per la pulizia di pavimenti, mobili, bagni, vetri, forni • paste abrasive • detersivi per stoviglie • pitture e prodotti associati • pesticidi, insetticidi e disinfettanti • prodotti per la persona e cosmetici • colle e adesivi • prodotti per l'auto • prodotti per lo sviluppo fotografico • prodotti per il bricolage • mobili e tessuti • materiali da costruzione • prodotti per l'ufficio • apparecchi per il riscaldamento/condizionamento (serbatoi), cucine, camini • fumo di tabacco • emissioni industriali • emissioni da veicolo
BENZENE	Il benzene è il più semplice degli idrocarburi aromatici. È una sostanza chimica liquida e incolore, dal caratteristico odore aromatico pungente, che a temperatura ambiente si trasforma in gas.	SORGENTI NATURALI: <ul style="list-style-type: none"> • incendi boschivi • emissioni vulcaniche SORGENTI ANTROPICHE: <ul style="list-style-type: none"> • fumo di tabacco • traffico veicolare • attività industriali di tipo chimico • processi di raffinazione del petrolio • pompe di benzina

TABELLA 35. Caratteristiche degli inquinanti atmosferici gassosi (Fonte: Epidemiologia & Prevenzione 2013, Supplemento 2).²

	Valore di riferimento UE	Esposizione stimata (%)		
		2010	2011	2012
PM ₁₀	giorno (50 µg/m ³)	50,5	62,5	50,7
O ₃	8 ore (120 µg/m ³)	66,6	66,3	62,1
NO ₂	anno (40 µg/m ³)	41,3	46,1	25,2

La colorazione della codifica della stima dell'esposizione si riferisce alla frazione della popolazione urbana esposta alle concentrazioni superiori al livello di riferimento:

0%	<5%	5-50%	50-75%	>75%
----	-----	-------	--------	------

TABELLA 36. Percentuale di popolazione italiana esposta a concentrazioni maggiori dei limiti fissati dall'UE. Italia, 2010-2012 (modificata da: European Environment Agency, Report No 28/2016: Air quality in Europe - 2016 report).

pressi di insediamenti industriali non costituiscono un campione casuale della popolazione, ma tendenzialmente presentano un basso livello socio-economico ed è noto che la deprivazione si associa a un peggiore stato di salute, costituendo pertanto potenziale causa di confondimento.³

Proprio per le complessità sopra elencate, è importante che in aree esposte ad inquinanti con effetti sanitari noti vengano privilegiate azioni di eliminazione o riduzione delle sostanze inquinanti piuttosto che la realizzazione di piccoli studi (probabilmente poco potenti) atti a dimostrare relazioni causali già conosciute.

Molti degli inquinanti atmosferici descritti in precedenza derivano da fenomeni di combustione e rientrano nel Gruppo 1 della lista dei carcinogeni secondo la IARC, ad esempio il benzene, le polveri sottili (PM), gli esausti dei motori diesel, il benzo[a]pirene, le emissioni indoor dovute alla combustione domestica di carbone e il 1,3-butadiene. La raccolta di evidenze di cancerogenicità dovuta agli inquinanti ambientali è descritta nella monografia IARC n. 109 del 2016 "Ambient air pollution",³ prodotta grazie al contributo di esperti internazionali (IARC Working Group). In particolare, le evidenze epidemiologiche e meccanicistiche raccolte da migliaia di studi scientifici in più di 50 anni sono ora considerate sufficienti a stabilire un nesso di causalità tra vari inquinanti atmosferici e l'insorgenza del carcinoma del polmone (*sufficient evidence*, Gruppo 1 della classificazione IARC). Le evidenze raccolte permettono anche di considerare molto probabile (sebbene non ancora definitivamente accertata) l'associazione tra inquinamento atmosferico e aumentato rischio di carcinoma della vescica.³

Relativamente all'inquinamento atmosferico come causa accertata di carcinoma polmonare, un aumento consistente del rischio di tumori polmonari è stato documentato attraverso studi di coorte e studi caso-controllo su milioni di persone, tra cui molte migliaia di casi di persone con tumore del polmone, in tutti i continenti, ma soprattutto negli USA e in Europa, inclusi studi di coorte in non fumatori.⁴⁻⁶

Ad esempio, uno studio condotto negli USA in una coorte di 186.699 persone che non avevano mai fumato ha documentato 1.100 morti causate dal carcinoma polmonare in 26 anni di follow-up e una forte associazione con l'esposizione ambientale al PM_{2,5}. Il rischio di morire per carcinoma polmonare aumentava dal 15% al 27% per aumenti di 10 µg/m³ di PM_{2,5}, un rischio consistente tra uomini e donne, classi di età e stato socio-economico.⁶

Simili incrementi di rischio sono stati dimostrati in Europa dallo European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE), uno studio basato su 17 coorti implementate in 9 Paesi europei (Italia inclusa).⁴ Delle 312.944 persone studiate per un periodo medio di 12,8 anni, 2.095 hanno sviluppato un tumore del polmone con un aumento significativo del rischio del 22% per aumenti di ogni 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ di PM_{10} e del 18% per aumenti di ogni 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ di $\text{PM}_{2,5}$. Incrementi maggiori del rischio sono stati documentati per il tipo istologico adenocarcinoma (+51% e + 55% per PM_{10} e per $\text{PM}_{2,5}$), un istotipo di tumore del polmone più diffuso nei non fumatori. In Italia, lo studio ESCAPE ha coinvolto le città di Roma e Torino, e la provincia di Varese con risultati del tutto sovrapponibili alle altre realtà europee.

Inquinamento atmosferico e tumori: lo scenario italiano

In Italia sono più di 40 i siti di interesse nazionale (SIN) per le bonifiche, aree cioè in cui la contaminazione ambientale è di particolare rilevanza per tipologia e diffusione, vi sono rischi per la salute, sono compromesse risorse ambientali di pregio e si determina una situazione di allarme sociale. L'OMS definisce i SIN come "aree che ospitano, o hanno ospitato, attività antropiche che abbiano prodotto, o possano produrre, contaminazione del suolo, delle acque superficiali o di falda, dell'aria e della catena alimentare, la quale dia luogo, o possa dare luogo, a impatti sulla salute umana". I siti contaminati nella definizione dell'OMS sono la risultante di uno sviluppo economico e industriale aggressivo e non attento alla tutela ambientale e sono spesso ubicati in prossimità di aree densamente popolate da abitanti di condizioni socio-economiche svantaggiate, il che può dare luogo a effetti sanitari ancora più gravi.

La relazione tra inquinamento ambientale e stato di salute delle popolazioni residenti nei 44 SIN italiani è stata affrontata in modo completo per tutto il territorio nazionale italiano dal Progetto SENTIERI (Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e Inse-diamenti Esposti a Rischio da Inquinamento).⁷ SENTIERI è stato incluso dall'OMS fra i progetti di ricerca ritenuti validi per condurre una prima caratterizzazione dello stato di salute dei residenti nei siti contaminati. Le caratteristiche metodologiche dello studio SENTIERI non consentono la formulazione di valutazioni causali, ma forniscono indicazioni di possibile rilevanza eziologica da approfondire con studi mirati e sollecitano azioni tempestive volte al risanamento ambientale delle aree in oggetto. I risultati dello studio SENTIERI relativi alle patologie oncologiche per tutti i SIN italiani sono contenuti nella monografia "Mortalità, incidenza oncologica e ricoveri ospedalieri" pubblicata quale supplemento della rivista *Epidemiologia & Prevenzione*.⁷ Si tratta di un'indagine che non riguarda specificamente l'inquinamento atmosferico bensì numerose sorgenti emissive responsabili dell'inquinamento dell'aria, dell'acqua e del suolo. In aggiunta a SENTIERI, vari studi multicentrici (nazionali e internazionali) hanno contribuito ad accrescere le evidenze su inquinamento atmosferico e tumori.

Tra questi studi, vanno ricordati ESCAPE e lo studio EpiAir; quest'ultimo ha dimostrato una forte associazione tra mortalità e inquinamento atmosferico, in particolare quello prodotto da traffico veicolare.⁸

Nel panorama nazionale, alcune aree sono state recentemente oggetto di approfondite indagini con eclatanti risvolti mediatici e sociali, oltretutto medico-scientifici. Vengono qui brevemente analizzati i casi di inquinamento ambientale di origine industriale nel

SIN di Taranto e nel SIN Servola-Trieste, in aggiunta alla mortalità per tumore del polmone in comuni limitrofi alle grandi vie di comunicazione italiane.

L'area di Taranto è una delle più industrializzate d'Italia, interessata da diversi decenni da un quadro ambientale complesso per la presenza del più grande stabilimento siderurgico europeo a ciclo integrato (in attività dalla metà degli anni '60), di una raffineria di petrolio, di un cementificio di dimensioni nazionali, di centrali elettriche, dell'arsenale della Marina Militare, di una grande area portuale e di discariche. Studi di monitoraggio ambientale e misure delle emissioni industriali hanno evidenziato nell'area di Taranto un quadro di inquinamento ambientale diffuso con un contributo rilevante del polo industriale cittadino, in particolare del complesso dell'acciaieria, sui livelli ambientali di inquinanti di interesse sanitario. A partire dal 1990, i territori comunali di Taranto, Crispiano, Massafra, Statte e Montemesola sono stati definiti "area ad elevato rischio ambientale", includendo una popolazione complessiva di circa 280.000 abitanti (il 47% della intera Provincia); successivamente i soli comuni di Taranto e Statte (per una popolazione di 214.348 abitanti) sono stati inclusi tra i SIN. Per le possibili ripercussioni sulla salute della popolazione dovute agli inquinanti atmosferici di origine industriale, l'area è quindi da anni oggetto di vari studi epidemiologici.

Sin dal 1981, gli studi di mortalità condotti nel Comune di Taranto hanno evidenziato un eccesso di morti per tumori maligni della pleura e del polmone rispetto ad altre aree limitrofe, eccessi attribuiti, oltre che al fumo e a fattori occupazionali, anche alla compromissione generale della qualità dell'aria, suggerendo un effetto di tipo moltiplicativo tra esposizione al fumo di sigaretta e livelli di inquinamento ambientale.

La valutazione prodotta dallo studio SENTIERI per il SIN di Taranto relativamente all'incidenza oncologica per gli anni 2006-2008 ha documentato un eccesso in uomini e donne per tutti i tumori, per il polmone, per il melanoma cutaneo, per il rene, per il colon-retto, per il fegato, per la tiroide e per i tumori del sistema emolinfopoietico; nei soli uomini si è osservato un eccesso per il mesotelioma, per il tumore della prostata, per il tumore della vescica e per il linfoma non-Hodgkin; nelle sole donne, l'eccesso di incidenza oncologica riguarda i tumori dell'osso, della mammella, dell'utero corpo e cervice, il mieloma, la leucemia linfatica acuta.^{9,10} Si tratta, come detto, di dati descrittivi relativi a varie esposizioni ambientali e non solo a inquinamento atmosferico, tra cui petrolchimico, raffineria, siderurgia, area portuale e discarica.

Un eccesso statisticamente significativo di incidenza per alcuni tumori negli anni 2006-2007 è stato anche documentato da uno studio di coorte su mortalità e morbosità nell'area di Taranto,¹¹ nei quartieri più vicini all'area industriale per stomaco, laringe, polmone e vescica, soprattutto nelle classi socio-economiche più svantaggiate. Similmente, i risultati di uno studio ecologico sui residenti della provincia di Taranto e relativo al periodo 2001-2010 hanno evidenziato, per il Comune di Taranto, sulla base della stima delle emissioni rilevate da Arpa Puglia, una presenza rilevante di inquinanti atmosferici di origine primaria (NO_x, SO₂, benzene, PM₁₀ e PM_{2,5}). Attraverso un confronto regionale, è stato documentato un eccesso di mortalità e di ricoveri (al netto della condizione socio-economica) per varie sedi tumorali quali pleura, polmone, pancreas, fegato, vescica, rene, encefalo, mammella, utero, nonché tumori dell'apparato emolinfopoietico.¹² Una forte relazione tra esposizione ambientale a PM₁₀ ed SO₂ di origine industriale e mortalità naturale, ricoveri ospedalieri e incidenza di alcuni tumori è stata osservata attraverso uno studio analitico di coorte dopo aggiustamento per fattori di rischio personali, quali l'abitudine al fumo, l'alcool o l'attività

fisica.¹³ I risultati dell'associazione tra inquinanti di origine industriale e incidenza di tumori nella popolazione residente per il periodo 2006-2011 indicano un aumento dell'incidenza di tumore ai polmoni (HR 1,29, 95% CI 1,14-1,45 e HR 1,42, 95% CI 1,10-1,84 per incrementi di 10 µg/m³ delle concentrazioni di PM₁₀ ed SO₂, rispettivamente) e al rene (HR 1,32, 95% CI 1,01-1,73 per PM₁₀ e HR 2,44, 95% CI 1,38-4,34 per SO₂). Inoltre, l'esposizione a PM₁₀ è risultata associata anche al tumore della mammella tra le donne (HR 1,27).

Come detto, mentre è dimostrata la plausibilità degli effetti degli inquinanti per quanto riguarda il tumore polmonare, i risultati per le altre forme tumorali non sono coerenti con le conclusioni della IARC e devono essere confermati. È chiaro che per quanto riguarda i tumori tra gli adulti (specie i tumori solidi), l'esposizione etiologicamente rilevante è quella avvenuta 15-30 anni prima della comparsa della malattia. Nel caso dei lavoratori e della popolazione generale, dunque, le esposizioni avvenute durante gli anni '60-'80 possono ritenersi responsabili dei casi di tumore del polmone, della vescica e dello stomaco documentati in anni recenti.

Diversi studi di epidemiologia ambientale mirati a valutare il rischio oncologico associato all'inquinamento atmosferico sono stati condotti anche nella città di Trieste, caratterizzata dalla presenza di un'area industriale simile, in scala molto minore, a quella di Taranto e da una fitta rete di trasporti stradali e attività portuali. Le indagini hanno riguardato l'inquinamento atmosferico sia da traffico veicolare fin dai primi anni '90,¹⁴ sia da produzione industriale in anni più recenti.¹⁵

Uno studio caso-controllo condotto tra il 1979 e il 1986 nella città di Trieste tra 755 persone decedute per tumore del polmone e 755 controlli deceduti per altre cause,¹⁴ ha dimostrato che il rischio di morire per carcinoma del polmone aumentava all'aumentare del livello di inquinamento atmosferico residenziale per tutti i tipi istologici. In particolare, rispetto agli abitanti della zona residenziale (quella lontana dal centro cittadino) gli abitanti del centro urbano presentavano, dopo aggiustamento per fumo e occupazione, un aumento di rischio del 50% (RR 1,5, 95% CI 1,0-2,2) e i residenti nella zona urbano-industriale un aumento del 40% (RR 1,4, 95% CI 1,0-2,1). Lo studio ha messo anche in risalto che il rischio era particolarmente elevato tra i residenti nella zona urbano-industriale per il tipo istologico adenocarcinoma (RR 2,1), la forma di tumore polmonare (come già accennato) meno sensibile agli effetti del fumo di sigaretta.

Il rione di Servola, il quartiere che include l'area industriale del Comune di Trieste, è abitato da circa 10.000 persone (su più di 200.000 residenti in tutto il comune) ed è uno dei 44 SIN italiani a causa delle molteplici attività manifatturiere e di trasporti. In esso è situata la Ferriera, industria siderurgica costruita nel 1896 dalla Krainische Industrie Gesellschaft e che si estende per più di 500.000 metri quadri. La Ferriera rappresenta oggi il principale polo italiano per la produzione di ghisa destinata ai settori metalmeccanico e siderurgico, il cui ciclo produttivo si compone di cokeria, impianto di agglomerazione, altoforno e impianto di colaggio ghisa. A causa degli accumuli esterni dei materiali ferrosi e di carbone, in determinate situazioni meteorologiche lo stabilimento diventa una sorgente di particolato grossolano. La presenza della cokeria, invece, rende lo stabilimento una sorgente molto rilevante di materiale particolato fine e finissimo oltre che di idrocarburi policiclici aromatici (IPA) e benzene, specialmente a seguito di malfunzionamenti nell'impianto.

Le problematiche ambientali relative al SIN Ferriera di Servola sono state affrontate attraverso uno studio descrittivo dell'incidenza del tumore del polmone in base alla distanza della residenza rispetto alla Ferriera usando un sistema di georeferenziazione.

Tale strumento ha permesso di dividere il comune di Trieste in tre aree in base alla distanza delle residenze dalla Ferriera, al numero di abitanti, alla dispersione aerea degli inquinanti: area 1 (quella a massimo rischio ambientale), che include le residenze entro 800 metri dal camino della Ferriera; area 2, tutta l'area urbana centrale di Trieste; area 3, aree residenziali a minor rischio ambientale rispetto alla Ferriera.¹⁵ I risultati dell'analisi per il tumore del polmone hanno evidenziato un eccesso significativo del rischio solo negli uomini di età maggiore o uguale a 75 anni residenti nell'area a maggior rischio ambientale (area 1), in confronto a quelli residenti nell'area urbana (area 2) (RR 1,35, 95% CI 1,03-1,77). Nessun aumento di rischio è stato invece notato nelle donne e negli uomini più giovani.¹⁵ Al contrario, uomini e donne abitanti nelle aree a minor rischio ambientale (l'area 3) presentavano rischi di tumore del polmone significativamente inferiori a quelli registrati nella zona urbana centrale (RR 0,87 negli uomini e RR 0,74 nelle donne). I risultati di questo studio più recente sembrano aver confermato un aumento complessivo del rischio di tumore del polmone negli abitanti della zona urbana di Trieste, indipendentemente dalla distanza della residenza dalla Ferriera di Servola.

Il ruolo cruciale svolto dal traffico veicolare nell'inquinamento atmosferico è ben noto da molti decenni¹⁶ e le sue implicazioni negative sulla salute umana sono state studiate approfonditamente anche in Italia¹⁷ (si vedano anche gli studi EpiAir Project; ESCAPE). Recentemente,¹⁸ uno studio ecologico ha valutato, in Italia per il 1990-2010 in base ai dati ISTAT, l'associazione tra mortalità per tumore polmonare e residenza in Comuni ubicati nelle vicinanze delle autostrade o delle strade statali. Un gradiente significativo del rischio di morte per tumore polmonare è stato documentato tra i cittadini residenti in Comuni situati entro 50 metri dalle grandi vie di comunicazione, in particolare per i Comuni situati in zone rurali (RR 1,27, 95% CI 1,17-1,42 negli uomini; RR 1,97, 95% CI 1,64-2,39, nelle donne) (<25 metri vs 500-999 metri).¹⁸ Un'osservazione, questa, che conferma anche a livello nazionale il maggior rischio di morte per tumore polmonare nei cittadini residenti in prossimità delle grandi vie di comunicazione, oltre che nei centri urbani.

Inoltre, alcuni studi realizzati in California e in Italia^{19,20} hanno anche evidenziato una relazione tra mortalità ed esposizione a particolato atmosferico fine in coorti di donne affette da tumore della mammella.

Limiti normativi, indicazioni OMS e rischi per la salute

È importante sottolineare che la maggior parte dei risultati degli studi che hanno valutato l'impatto dell'inquinamento atmosferico sulla salute umana provengono da studi condotti in aree (italiane o straniere) in cui tali limiti di legge erano rispettati. Questa osservazione vale anche per le valutazioni del rischio oncologico; si noti che la maggioranza degli studi che hanno permesso alla IARC di classificare come carcinogeno di classe 1 il PM e altri inquinanti atmosferici e di definirli causa del carcinoma polmonare proviene da studi condotti in aree in cui il valore medio annuale di PM_{2,5} era nel 75% dei casi inferiore ai limiti legislativi (variava da 10 a 30 µg/m³)²¹ e che aumenti significativi del rischio del tumore polmonare sono stati documentati anche da studi compiuti in aree in cui il valore medio annuale di PM_{2,5} era inferiore a quello suggerito dall'OMS.⁴

Confrontando i valori limite di legge^{Tabella 37} con quelli suggeriti dall'OMS, emerge un vertiginoso aumento della quota di popolazione esposta a concentrazioni di inquinanti

Valori limite per SO ₂	PERIODO DI RIFERIMENTO	PERIODO DI MEDIAZIONE DATI	VALORE LIMITE
	anno civile	1 ora	350 µg/m ³ da non superare più di 24 volte l'anno
	anno civile	24 ore	125 µg/m ³ da non superare più di 3 volte l'anno
Soglia di allarme per SO ₂	PERIODO DI RIFERIMENTO	PERIODO DI MEDIAZIONE DATI	SOGLIA DI ALLARME
	3 ore consecutive	1 ora	500 µg/m ³
Valori limite per NO ₂	PERIODO DI RIFERIMENTO	PERIODO DI MEDIAZIONE DATI	VALORE LIMITE
	anno civile	1 ora	200 µg/m ³ da non superare più di 18 volte l'anno
	anno civile	anno civile	40 µg/m ³
Soglia di allarme per NO ₂	PERIODO DI RIFERIMENTO	PERIODO DI MEDIAZIONE DATI	SOGLIA DI ALLARME
	3 ore consecutive	1 ora	400 µg/m ³
Valore limite per benzene	PERIODO DI RIFERIMENTO	PERIODO DI MEDIAZIONE DATI	VALORE LIMITE
	anno civile	anno civile	5,0 µg/m ³
Valore limite per CO	PERIODO DI RIFERIMENTO	PERIODO DI MEDIAZIONE DATI	VALORE LIMITE
	anno civile	media massima giornaliera	10 mg/m ³ calcolata su 8 ore*
Valore limite per Pb	PERIODO DI RIFERIMENTO	PERIODO DI MEDIAZIONE DATI	VALORE LIMITE
	anno civile	anno civile	anno civile 0,5 µg/m ³
Valori limite per PM ₁₀	PERIODO DI RIFERIMENTO	PERIODO DI MEDIAZIONE DATI	VALORE LIMITE
	anno civile	24 ore	50 µg/m ³ da non superare più di 35 volte l'anno
	anno civile	anno civile	40 µg/m ³
Valori limite per PM _{2,5}	PERIODO DI RIFERIMENTO	PERIODO DI MEDIAZIONE DATI	VALORE LIMITE
	FASE I anno civile	anno civile	25 µg/m ³
	FASE II [^] anno civile	anno civile	^
Valore obiettivo per l'O ₃	PERIODO DI RIFERIMENTO	PERIODO DI MEDIAZIONE DATI	VALORE OBIETTIVO
	3 o 5 anni	media massima giornaliera calcolata su 8 ore*	120 µg/m ³ da non superare più di 25 volte l'anno come media su tre anni#
Soglie di informazione e di allarme per O ₃	PERIODO DI RIFERIMENTO	PERIODO DI MEDIAZIONE DATI	SOGLIA
	INFORMAZIONE 1 ora	1 ora	180 µg/m ³
	ALLARME 1 ora	1 ora, da registrare per 3 ore consecutive	240 µg/m ³

* La massima concentrazione media giornaliera su 8 ore deve essere determinata esaminando le medie consecutive su 8 ore, calcolate in base a dati orari e aggiornate ogni ora.

[^] Valore limite da stabilire con successivo decreto ai sensi dell'articolo 22, comma 6, tenuto conto del valore indicativo di 20 µg/m³ e delle verifiche effettuate dalla Commissione europea alla luce di ulteriori informazioni circa le conseguenze sulla salute e sull'ambiente, la fattibilità tecnica e l'esperienza circa il perseguimento del valore obiettivo negli Stati membri.

Se non è possibile determinare le medie su 3 o 5 anni in base a una serie intera e consecutiva di dati annui, la valutazione della conformità ai valori obiettivo si può riferire, come minimo, ai dati relativi a un anno per il valore-obiettivo ai fini della protezione della salute umana.

TABELLA 37. Valori limite di legge vigenti in Italia per vari inquinanti atmosferici (Fonte: modificata da Epidemiologia & Prevenzione 2013; Supplemento 2).²

atmosferici dannose per la salute. Prendendo, ad esempio, l'esposizione al $PM_{2,5}$, l'8-12% della popolazione risulta esposto a concentrazioni medie annuali superiori ai limiti di legge ($25 \mu\text{g}/\text{m}^3$): al contrario, questa percentuale sale dall'85% al 91% usando il criterio suggerito dall'OMS ($10 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Simili osservazioni valgono per il PM_{10} , l'ozono e gli altri inquinanti (gassosi o particolati).^{Figura 39}

Conclusioni

È ormai ben accertato che l'inquinamento atmosferico, tramite carcinogeni certi come PM, benzene e altri inquinanti classificati come probabili carcinogeni, causa il tumore del polmone ed è un importante fattore di rischio per il tumore della vescica. Appare palese, quindi, che le evidenze prodotte dalle ricerche scientifiche sull'impatto negativo dell'inquinamento atmosferico sulla salute umana, incluso il suo ruolo causale nel tumore del polmone e di importante fattore di rischio per il tumore della vescica, necessitano ancora di un pieno riconoscimento a livello legislativo europeo, per avvicinare i limiti di legge ai suggerimenti dell'OMS che datano ormai da più di 10 anni e pubblicati nel WHO Report 2005.²²

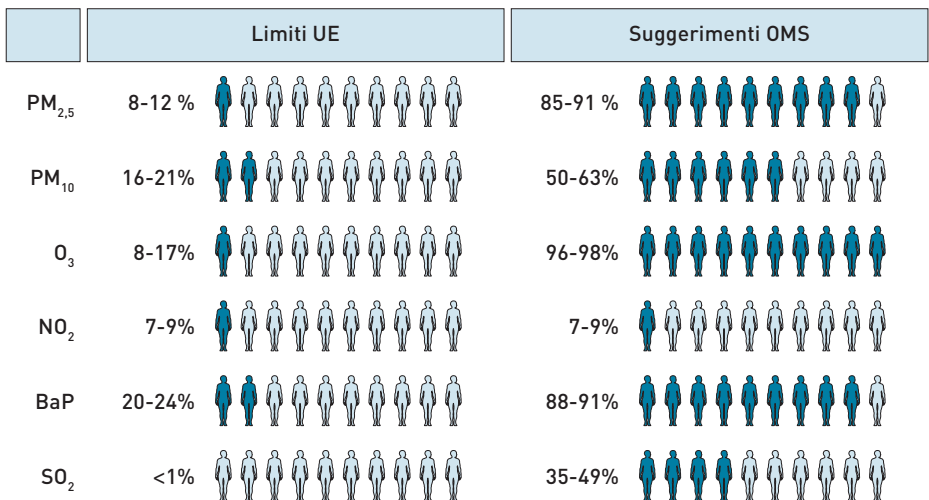


FIGURA 39. Confronto della percentuale di popolazione urbana europea esposta a concentrazioni pari ai limiti fissati dall'UE o ai suggerimenti OMS. Europa, 2012-2014 (Fonte: European Environment Agency-www.eea.europa.eu).

Bibliografia

1. http://www.eea.europa.eu/themes/air/air-pollution-country-fact-sheets-2014/italy-air-pollutant-emissions-country-factsheet/at_download/file
2. Inquinamento atmosferico e salute umana: ovvero come orientarsi nella lettura e interpretazione di studi ambientali, tossicologici ed epidemiologici. Seconda edizione. *Epidemiologia & Prevenzione* 2013; 37 (4-5) Suppl. 2:1-86.
3. IARC MONOGRAPHS: Volume 109. OUTDOOR AIR POLLUTION. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol109/mono109.pdf>
4. 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.
5. Krewski D, Jerrett M, Burnett RT, et al. Extended follow-up and spatial analysis of the American Cancer Society study linking particulate air pollution and mortality. *Res Rep Health Eff Inst* 2009; 140:5-114.
6. Turner MC, Krewski D, Pope CA 3rd, et al. Long-term ambient fine particulate matter air pollution and lung cancer in a large cohort of never-smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011.
7. Sentieri: mortality, cancer incidence and hospital discharges. Summary. SENTIERI Working Group. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (2 Suppl. 1):5-7.
8. Stafoggia M, Faustini A, Rognoni M, et al. Gruppo collaborativo EpiAir. Air pollution and mortality in ten Italian cities. Results of the EpiAir Project. *Epidemiol Prev* 2009; 33(6 Suppl. 1):65-76.
9. Pirastu R, Iavarone I, Pasetto R, et al. SENTIERI - Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli Insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento: Risultati. *Epidemiol Prev* 2011; 35 (5-6): Suppl. 4.
10. Pirastu R, Ancona C, Iavarone I, et al. SENTIERI: Valutazione dell'evidenza epidemiologica. *Epidemiol Prev* 2010; 34 (5-6):Suppl. 3.
11. Mataloni F, Stafoggia M, Alessandrini E, et al. Studio di coorte sulla mortalità e morbosità nell'area di Taranto. *Epidemiol Prev* 2012; 36 (5): 237-52.
12. Mincuzzi A, Minerba S, Tafuri S, et al. IESIT - Indagine epidemiologica nel sito inquinato di Taranto. CLIO EDU, 2013.
13. Alessandrini E, Leogrande S, Morabito A, et al. Studio di coorte sugli effetti delle esposizioni ambientali ed occupazionali sulla morbosità e mortalità della popolazione residente a Taranto. Rapporto tecnico, 2016. Pubblicato sul sito del CSA: <https://www.sanita.puglia.it/web/csa/epidemiologia>
14. Barbone F, Bovenzi M, Cavallieri F, Stanta G. Air pollution and lung cancer in Trieste, Italy. *Am J Epidemiol* 1995; 141 (12):1161-9.
15. Bidoli E, Barbone F, Collarile P, et al. Residence in proximity of an iron foundry and risk of lung cancer in the municipality of Trieste, Italy, 1995-2009. *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12 (8):9025-35.
16. Hoek G, Brunekreef B, Goldbohm S, et al. Association between mortality and indicators of traffic-related air pollution in the Netherlands: a cohort study. *Lancet* 2002; 360:1203-9.
17. Cesaroni G, Badaloni C, Gariazzo C, et al. Long-term exposure to urban air pollution and mortality in a cohort of more than a million adults in Rome. *Environ Health Perspect* 2013; 121:324-31.
18. Bidoli E, Pappagallo M, Birri S, et al. Residential proximity to major roadways and lung cancer mortality. Italy, 1990-2010: an observational study. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13 (2):191.
19. Hu H, Dailey AB, Kan H, Xu X. The effect of atmospheric particulate matter on survival of breast cancer among US females. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 139 (1):217-26.
20. Tagliabue G, Borgini A, Tittarelli A, et al. Atmospheric fine particulate matter and breast cancer mortality: a population-based cohort study. *BMJ Open* 2016; 6 (11).
21. Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B, et al. International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group IARC. The carcinogenicity of outdoor air pollution. *Lancet Oncol* 2013; 14 (13):1262-3.
22. WHO AIR Quality Guidelines: Global Update 2005.

9 Dati regionali

EMANUELE CROCETTI
Registro Tumori della Romagna
emanuelecrocetti@yahoo.com

La rete dei Registri Tumori AIRTUM si è sviluppata molto sul territorio nazionale arrivando a coprire, con registri in varia fase di attività, circa il 75% della popolazione residente. In molte Regioni, soprattutto del Meridione, si è osservato un cambiamento delle politiche sanitarie relative ai registri tumori con un forte impulso alla copertura dell'intero territorio. Quest'attività si affianca a quella dei registri storicamente presenti e già accreditati da AIRTUM e rende possibile ipotizzare una copertura nazionale del nostro Paese. Le stime dei casi attesi, così come sono fornite per l'Italia, sono altrettanto importanti anche a livello regionale perché su questi ordini di grandezza vanno dimensionati i servizi diagnostici e terapeutici. La metodica che AIRTUM ha già sperimentato in edizioni precedenti è stata applicata anche per questo volume per estendere la disponibilità di stime sui nuovi casi attesi nel 2017 anche per il livello regionale.

Nella Tabella 38 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 2017.

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

Le stime presentate nella Tabella 38 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 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

		Stomaco		Colon-retto		Polmone		Melanoma		Mammella	Cervice	Prostata	Tutti	
		M	F	M	F	M	F	M	F	F	F	M	M	F
1-Nord	Emilia Romagna	600	450	2.200	1.900	2.150	1.300	700	600	4.250	150	2.700	15.800	15.300
	Friuli Venezia Giulia	150	100	800	600	550	350	200	200	1.250	<50	950	4.750	4.250
	Liguria	200	150	950	800	900	450	300	200	1.600	100	950	6.200	5.750
	Lombardia	1.300	900	4.750	3.850	4.650	2.550	1.400	1.250	8.950	350	5.700	33.150	30.550
	Piemonte	550	400	2.400	1.950	2.250	1.250	700	600	4.200	200	2.900	16.200	14.700
	Trentino Alto Adige	100	100	500	350	300	200	150	150	750	<50	550	3.050	2.750
	Valle d'Aosta	<50	<50	50	50	50	<50	<50	<50	100	<50	100	450	400
	Veneto	500	350	2.500	2.000	2.150	1.250	800	700	4.450	150	2.950	16.550	15.200
	2-Centro	Lazio	700	500	2.650	2.150	2.800	1.450	700	650	4.950	200	3.200	16.600
Marche		250	200	900	650	800	400	200	200	1.300	50	950	4.800	4.850
Toscana		700	450	2.100	1.600	1.950	1.000	650	600	3.250	150	2.500	12.450	12.050
Umbria		150	100	550	400	450	250	100	100	800	<50	600	2.850	2.950
3-Sud	Abruzzo	150	100	700	450	650	200	100	100	950	50	750	4.100	3.550
	Basilicata	100	50	300	200	250	50	<50	<50	350	<50	400	1.800	1.400
	Calabria	200	150	950	650	850	250	150	150	1.300	100	1.000	5.650	4.800
	Campania	650	450	2.550	1.700	2.550	950	500	500	4.000	150	2.950	16.100	13.750
	Molise	<50	<50	150	100	150	50	<50	<50	250	<50	200	1.000	850
	Puglia	400	300	1.900	1.350	1.900	550	300	300	2.950	150	2.100	11.750	10.400
	Sardegna	200	100	900	550	750	250	100	100	1.300	50	900	5.150	4.550
	Sicilia	500	300	2.350	1.650	2.050	750	300	300	3.500	200	2.450	13.550	12.400

TABELLA 38. Numero di nuovi tumori stimati per l'anno 2017 nelle singole Regioni italiane per le principali sedi tumorali, per il totale (esclusi gli epitelomi) e per sesso.

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

Nella Tabella 39 è indicato come nella Val d'Aosta che è la Regione meno popolata d'Italia con circa 130.000 abitanti pari allo 0,2% del totale degli italiani, siano attesi circa 850 tumori nel 2017, mentre in Lombardia dove vivono oltre 10.000.000 di cittadini (quasi il 17% della popolazione del nostro Paese) ne sono attesi oltre 66.000.

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

Come ampiamente descritto anche in questo volume, un altro aspetto che influisce in modo rilevante sulla frequenza dei tumori è la composizione per età, in particolare la quota

	Residenti	65+	Attesa di vita, M	Attesa di vita, F	Stranieri residenti	Screening									
						%	anni	anni	%	Cervice		Colon-retto		Mammella	
										In	Out	In	Out	In	Out
Piemonte	4.544.046	24	80,5	85,6	11,8	28	44	Nd	nd	62	11				
Val d'Aosta	131.271	23	80,2	85,9	8,8	78	10	66	5	72	6				
Liguria	1.615.024	28	80,5	85,4	10,3	22	64	28	8	53	28				
Lombardia	10.342.468	22	81,1	86	13,7	22	58	63	4	67	18				
Trentino Alto Adige	1.088.928	20	81,5	86,8	10,9	60-41	23-48	65-28	6-7	78-61	7-14				
Veneto	5.138.688		81,2	86,3	12,8	55	35	62	7	62	21				
Friuli Venezia Giulia	1.259.287	25	80,7	85,7	10,7	63	26	61	7	69	17				
Emilia Romagna	4.669.847		81,2	85,9	14,4	66	24	65	5	76	11				
Marche	1.625.495	23	81,4	86,6	11,8	56	27	41	11	56	29				
Toscana	3.867.975	24	81,2	85,9	12,8	66	22	57	5	69	10				
Umbria	942.528	24	81	86	14,2	65	20	53	6	67	12				
Lazio	5.958.251		80,5	85,5	12,4	31	53	15	13	46	28				
Campania	5.800.183	18	79,1	84,4	3,7	22	41	11	8	22	26				
Abruzzo	1.371.993	23	80,2	86	4,1	41	34	13	15	39	20				
Molise	317.001	24	80,5	86,3	3,9	28	44	45	12	54	20				
Puglia	4.069.601	21	81	85,7	3,2	29	42	6	7	36	28				
Basilicata	573.641	22	80,7	85,7	3,4	61	6	32	3	67	5				
Calabria	1.991.586	21	80,3	85,9	5	34	23	5	6	29	19				
Sardegna	1.680.979	22	80,1	86,1	3	53	21	30	5	49	17				
Sicilia	5.034.631	20	79,9	84,8	3,8	40	29	17	4	41	15				

TABELLA 39. Per ciascuna Regione sono indicati: il numero di residenti, la proporzione di soggetti di 65+ anni sul totale, la speranza di vita alla nascita per maschi e femmine, il numero percentuale di stranieri residenti (da www.demo.istat.it),³ 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 Passi 2012-15⁴).

di soggetti anziani nei quali l'incidenza oncologica è generalmente più elevata. La percentuale di soggetti di 65+ anni varia molto in Italia, passando dal 18% in Campania al 28% in Liguria.^{Tabella 39} La quota di soggetti di 65+ anni è in media più elevata nelle Regioni del Centro-Nord e minore in quelle del Sud. L'aspettativa di vita alla nascita è in Italia molto elevata e ancora in crescita, segno di un efficace sistema socio-sanitario che agisce positivamente sulle morti precoci posticipando l'età del decesso. Si osserva comunque una certa variabilità regionale dell'ordine di circa 2 anni con il valore più elevato, nei due sessi, in Trentino-Alto Adige (81,5 e 86,8 anni) e il valore più basso in Campania (79,1 e 84,4).

La popolazione straniera rappresenta una quota crescente dei residenti nel nostro Paese, con alcune peculiarità anche nell'ambito dei tumori. La loro presenza percentuale varia molto nelle Regioni, con valori molto inferiori nel Meridione e più elevati nel Centro-Nord. La maggior quota di stranieri si osserva in Emilia Romagna e in Umbria dove

rappresentano più del 14% della popolazione residente, mentre la quota più bassa è in Sardegna (3%) ma con valori molto simili in tutte le Regioni del Sud.

Una parte delle differenze è legata al gradiente d'incidenza che generalmente è decrescente con valori più elevati al Nord e minori al Sud, come descritto nel capitolo sui confronti nazionali. Il ruolo di una diversa esposizione a fattori di rischio può essere ipotizzato, ad esempio, nella differenza fra Piemonte e Puglia che hanno un numero simile di abitanti, ma un'incidenza di tumori del polmone tra le donne molto diversa presumibilmente per una maggior abitudine al fumo di tabacco, nei decenni trascorsi, delle donne piemontesi rispetto alle pugliesi.

Nella Tabella 39 vengono indicate anche le percentuali, relative allo studio Passi, di soggetti che hanno dichiarato di aver effettuato un esame di screening negli ultimi anni sia all'interno di programmi organizzati sia privatamente. Per la cervice uterina, la media italiana relativa alle donne di 25-64 anni è del 79% (negli ultimi 3 anni) con valori inferiori nel Sud Italia. È maggiore, in media, la quota di esami effettuati all'interno (43%) rispetto a quelli fatti al di fuori dei programmi (36%) e con ampie fluttuazioni regionali. Per il colon-retto in media il 43% dei soggetti di età 50-69 anni ha dichiarato di aver effettuato un esame (ricerca del sangue occulto fecale negli ultimi due anni, oppure una colonscopia/rettosigmoidoscopia negli ultimi cinque anni). La gran parte degli esami è effettuata all'interno dei programmi con l'eccezione di alcune Regioni del Centro-Sud. Infine, il 72% delle donne di età 50-69 anni ha dichiarato di aver effettuato una mammografia negli ultimi due anni, con valori più elevati al Centro-Nord e inferiori nel Sud Italia, con quote più rilevanti di esami svolti privatamente in Liguria e in diverse Regioni del Meridione.

Nel complesso la partecipazione ai programmi di screening inclusi tra i Livelli Essenziali di Assistenza appare, dai dati dell'Osservatorio Nazionale Screening (ONS, www.osservatorionazionale screening.it), ancora disomogenea nel nostro Paese, con partecipazioni generalmente inferiori, per tutti e tre gli screening, nelle Regioni meridionali.

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

Per concludere, è necessario tener presente come molte siano le variabili che possono influire sulle stime d'incidenza e sulle differenze d'incidenza stimate fra Regioni,⁵ alcune indicate in questo paragrafo. L'importanza delle stime sta nell'ordine di grandezza che queste esprimono. Questa misura rappresenta i bisogni dei pazienti e quindi i carichi da considerare per guidare la programmazione dei servizi di diagnosi e cura per soddisfare al meglio questi bisogni. La sostenibilità attuale e futura della crescente domanda assistenziale obbliga a indirizzare le politiche sanitarie, contemporaneamente alla fase assistenziale, anche nella direzione di interventi di prevenzione primaria e secondaria per ridurre questi numeri all'origine. Oltre ai dati stimati sull'incidenza oncologica regionale sono di seguito presentati i dati di mortalità per l'anno 2014 a fonte Istat. ^{Tabella 40}

Anche per la mortalità, così come per la sopravvivenza, è necessario considerare, per quantificare il numero dei deceduti, l'entità della popolazione residente in ciascuna Regione e la quota di anziani. Inoltre, la mortalità è anche legata al numero di casi incidenti e alla loro sopravvivenza. È necessario sottolineare che i decessi che sono avvenuti nel 2014 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

Territorio	Tumori	Tumori maligni	Colon-retto	Mammella	Prostata	Polmone	Stomaco	Fegato	Pancreas	Melanoma	Cervice	Ovaio	Tiroide	Leucemia	Linfomi
Piemonte	14.624	14.064	1.601	1.071	556	2.742	695	691	919	159	40	275	44	546	478
Valle d'Aosta	393	382	42	32	16	78	15	24	24	5	1	11	1	8	9
Liguria	5.886	5.567	695	402	224	1.066	210	263	371	64	10	135	13	199	161
Lombardia	30.342	29.013	2.888	2.292	1.036	5.732	1.810	2.007	2.070	371	69	528	85	880	909
Trentino Alto Adige	2.671	2.564	289	183	131	427	134	173	189	34	5	48	15	86	79
Veneto	13.974	13.215	1.352	991	508	2.512	665	801	1.089	185	31	236	49	463	410
Friuli-Venezia Giulia	4.214	3.997	445	294	174	730	197	236	335	67	11	67	9	138	103
Emilia-Romagna	14.439	13.637	1.479	921	527	2.693	890	676	989	155	36	269	31	452	456
Toscana	12.149	11.680	1.258	697	469	2.299	784	605	802	156	27	210	38	414	353
Umbria	2.683	2.577	280	161	120	483	202	104	187	23	10	51	5	115	80
Marche	4.701	4.479	506	281	226	850	346	165	297	49	14	85	13	172	165
Lazio	17.037	16.200	1.854	1.152	656	3.740	894	739	1.036	202	43	279	40	665	497
Abruzzo	3.656	3.462	449	255	149	591	208	177	200	46	12	71	9	158	92
Molise	853	798	94	41	37	119	54	54	43	7	2	16	2	38	39
Campania	14.707	14.146	1.398	1.011	650	3.242	743	1.084	738	154	37	247	46	456	387
Puglia	10.455	9.946	1.070	781	469	1.795	517	686	520	136	32	182	46	375	276
Basilicata	1.516	1.440	179	83	72	219	115	108	96	10	6	36	5	62	27
Calabria	4.698	4.425	591	314	271	743	286	237	222	44	15	84	20	167	119
Sicilia	12.825	12.278	1.600	982	676	2.326	581	742	720	115	37	209	44	417	360
Sardegna	4.847	4.624	550	351	190	883	179	301	302	26	15	76	16	189	151

TABELLA 40. Numero di decessi per Regione e causa di morte, 2014, fonte Istat.

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.

Infine, per fornire un quadro epidemiologico completo dell'oncologia a livello regionale, nella Tabella 41 è presentata la sopravvivenza a 5 anni per Regione, per le principali sedi tumorali nei due sessi.

L'immagine complessiva che se ne ricava è quella di valori leggermente superiori al Centro-Nord rispetto alle Regioni meridionali. Questo vale per il totale dei tumori nei due sessi, per i tumori oggetto di programmi di screening organizzato (mammella femminile, colon-retto e cervice uterina) per i quali nella Tabella 39 abbiamo presentato la quota e la disomogeneità di partecipazione e gli esami effettuati al di fuori degli screening. Valori più uniformi di sopravvivenza si osservano per le leucemie e i linfomi di Hodking, mentre per il testicolo, che è un tumore ampiamente curabile, come dimostrano i valori di sopravvivenza in alcune aree del Centro-Nord, i dati del Meridione

Regione	Tutte le sedi escluso cute		Colon-retto		Mammella	Prostata	Polmone	Stomaco	Fegato	Pancreas	Melanoma	Cervice	Ovaio	Utero corpo	Testicolo	Tiroide	Leucemie	Linfoma di Hodgkin	Linfoma non-Hodgkin
	M	F	T	F	M	T	T	T	T	T	F	F	F	M	T	T	T	T	
Piemonte	63%	53%	64%	88%	92%	14%	30%	20%	9%	90%	69%	39%	77%		91%	47%	81%	69%	
Liguria	61%	51%	61%	87%	90%	15%	26%	18%		88%	73%	43%	79%	97%	93%	44%	83%	66%	
Lombardia	63%	54%	66%	87%	93%	18%	34%	23%	8%	87%	70%	40%	80%	92%	92%	49%	84%	63%	
Trentino Alto Adige	63%	53%	66%	87%	91%	16%	36%	18%	8%	92%	71%	40%	77%	91%	89%	44%	82%	71%	
Veneto	64%	55%	65%	88%	93%	16%	32%	19%	8%	90%	71%	42%	76%	89%	92%	49%	86%	67%	
Friuli Venezia Giulia	61%	53%	64%	88%	95%	12%	32%	16%	7%	88%	63%	40%	71%	98%	91%	45%	81%	66%	
Emilia Romagna	65%	56%	69%	89%	92%	18%	33%	21%	10%	89%	72%	38%	79%	90%	96%	49%	83%	68%	
Toscana	65%	56%	68%	88%	92%	16%	32%	18%	10%	88%	61%	44%	76%	93%	96%	37%	87%	68%	
Umbria	63%	54%	67%	86%	92%	16%	37%	18%	7%	85%	76%	44%	76%	89%	94%	44%	83%	68%	
Campania	59%	50%	59%	84%	89%	13%	31%	19%	9%	80%	64%	39%	75%	86%	87%	45%	85%	63%	
Puglia	61%	52%	61%	85%	89%	15%	28%	19%	7%	82%	61%	35%	78%	86%	92%	53%	83%	62%	
Sardegna	60%	49%	58%	85%	83%	13%	27%	21%	6%	78%	58%	42%	75%		97%	45%	87%	64%	
Sicilia	60%	52%	60%	85%	89%	14%	26%	19%	7%	81%	64%	37%	75%	89%	95%	48%	83%	62%	

TABELLA 41. 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. Fonte: AIRTUM WG. I tumori in Italia, rapporto 2016: Sopravvivenza. Epidemiol Prev 2017; 41 (2):Suppl. 1.

fanno sospettare una probabile criticità nell'accesso ai protocolli di dimostrata efficacia. Per il tumore del polmone la sopravvivenza è in media molto bassa, come negli altri Paesi europei, ma anche in questo caso i valori più modesti si osservano nelle regioni del Sud. Per il melanoma una diversa intensità degli accertamenti dermatologici e bioetici può contribuire a spiegare le differenze osservate fra Regioni.

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

Bibliografia

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

10 Lo screening dei tumori del colon-retto

MARCO ZAPPA¹, MANUEL ZORZI², ANNA TURRIN³, GIULIANO CARROZZI⁴, CARMINE PINTO⁵

¹Osservatorio Nazionale Screening - UO Epidemiologia Clinica e Descrittiva, Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica di Firenze, Regione Toscana
m.zappa@ispo.toscana.it

²Registro Tumori del Veneto, Regione Veneto
manuel.zorzi@regione.veneto.it

³Direzione Prevenzione, Sicurezza Alimentare, Veterinaria-Coordinamento Regionale Screening Oncologici, Regione Veneto
anna.turrin@regione.veneto.it

⁴Servizio Epidemiologia e Comunicazione del Rischio, AUSL di Modena
g.carrozzi@ausl.mo.it

⁵Oncologia Medica, Arcispedale S. Maria Nuova - IRCCS di Reggio Emilia
pinto.carmine@ausl.re.it

Organizzazione dei programmi

Il programma di screening coloretale è quello più recentemente implementato in Italia (e anche in Europa). A livello nazionale, fino al 2005 le esperienze di screening coloretale erano sporadiche, ma in seguito hanno avuto ampia diffusione e a fine 2015 erano coperti circa i 3/4 della popolazione italiana. Il test di screening utilizzato è la ricerca del sangue occulto fecale con test immunologico (FIT), che viene offerto alla popolazione residente fra i 50 e i 69-74 anni di età con cadenza biennale. In caso di positività, l'esame di approfondimento è la colonscopia. Il Piemonte ha adottato un protocollo diverso, con l'invito ai 58enni a eseguire una rettosigmoidoscopia flessibile. In caso di rifiuto, è offerto un test per la ricerca del sangue occulto con intervallo biennale.

Sul sito dell'Osservatorio nazionale screening (www.osservatorionazionale screening.it) si possono trovare in dettaglio tutti i risultati dei programmi italiani.

Estensione dei programmi

La Figura 40 riporta la proporzione della popolazione italiana che dal 2005 al 2015 ha ricevuto un invito a sottoporsi allo screening coloretale. Complessivamente l'incremento è stato notevole, passando da una copertura a livello nazionale di poco più del 10% a quasi il 75% attuale.

Nel 2015 sono stati invitati dai programmi di screening quasi 5 milioni e mezzo di cittadini di età compresa tra i 50 e i 69 anni (5.426.392), dei quali circa 50.000 a eseguire la rettosigmoidoscopia. Rispetto all'anno precedente c'è stato un forte aumento (quasi 500.000 inviti in più). Il gradiente Nord-Sud purtroppo è presente anche in questo programma. Infatti, mentre al Nord la copertura è sostanzialmente completa (oltre il 90%) e al Centro essa si pone sopra l'80%, al Sud si arriva soltanto a poco più del 40%, anche se con una costante tendenza all'aumento.

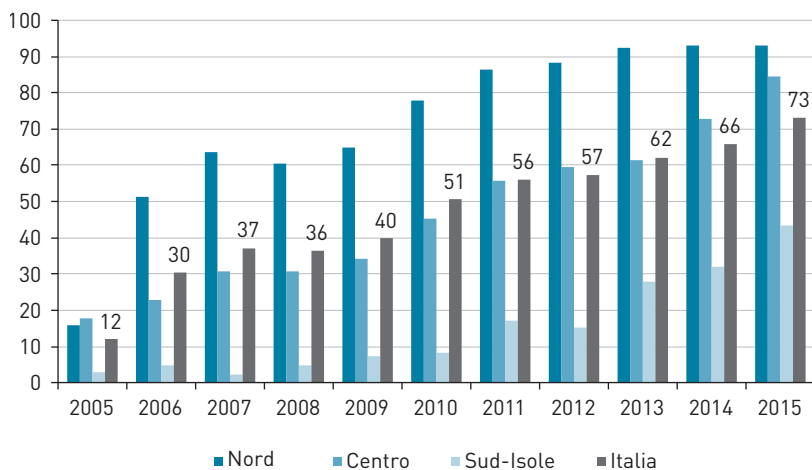


FIGURA 40. Andamento temporale dell'estensione dei programmi di screening coloretale in Italia, per area geografica (%). Persone 50-69enni. Fonte: Osservatorio Nazionale Screening.

Gli indicatori di qualità delle attività di screening

I programmi di screening sono monitorati in ogni loro aspetto attraverso un sistema di raccolta di dati sia individuali sia in forma aggregata e tramite il calcolo di indicatori specifici. La Tabella 42 riporta i principali risultati riguardanti le attività svolte nel 2014 e nel 2015.

L'efficacia dei programmi di screening è tanto maggiore quanto più elevata è l'adesione all'invito. Il dato del 2015 non è del tutto soddisfacente: complessivamente ha aderito

	2014	2015
Numero di persone invitate	4.958.810	5.426.392
Adesione corretta all'invito	43,6%	43,0%
Numero di persone sottoposte a screening	2.158.927	2.334.518
Proporzione di persone con test positivo	5,0%	5,1%
Numero di persone richiamate a colonscopia	107.623	118.951
Proporzione di aderenti all'approfondimento	80,7%	79,6%
Numero di colonscopie	84.342	92.521
Proporzione di colonscopie complete	93,8%	95,6%
Numero di carcinomi diagnosticati	2.855	3.122
Tasso di identificazione dei carcinomi (x 1.000 screenati)	1,3‰	1,3‰
Numero di adenomi avanzati diagnosticati	17.174	17.519
Tasso di identificazione degli adenomi avanzati (x 1.000 screenati)	7,9‰	7,5‰
Proporzione di tumori trattati con resezione endoscopica	13,1%	13,3%

TABELLA 42. Programmi con ricerca del sangue occulto fecale. Risultati principali nel 2014 e nel 2015.

soltanto il 43% degli invitati, con un gradiente geografico che vede un valore più elevato al Nord (53%) e risultati insoddisfacenti per i programmi del Centro (36%) e del Sud (25%).

Dei soggetti screenati, il FIT è risultato positivo nel 6,0% di coloro che erano al primo esame di screening e nel 4,7% in quelli ad esami successivi al primo.

Il protocollo di screening prevede che i soggetti con FIT positivo si sottopongano ad una colonscopia di approfondimento. Anche in questo caso è fondamentale ottenere un'adesione elevata. Il dato medio nazionale nel 2015 è stato del 79,6% (83,7% Nord, 80,5% Centro e 64,6% Sud). Complessivamente nel 2015 sono state eseguite 92.521 colonscopie. Il tasso di raggiungimento del cieco è stato molto elevato (95,6%) e la quota di pazienti che, in caso di mancato completamento, hanno ripetuto la colonscopia o si sono sottoposti ad altri esami è stata del 58,1%.

In una percentuale elevata di esami è stato diagnosticato un tumore invasivo oppure un adenoma avanzato (25,7% ai primi esami, 20,3% a quelli successivi): questi valori, unitamente al fatto che in più della metà delle colonscopie è stata eseguita una procedura di polipectomia e/o biopsia, dimostrano che il FIT ha un'ottima capacità di selezionare i soggetti con presenza di lesioni; inoltre, nei soggetti a esami di screening successivi tale percentuale si riduce, ma in maniera contenuta, per cui si mantiene un'elevata efficienza nell'utilizzo delle colonscopie anche con il passare dei round di screening.

Sempre nel 2015, complessivamente sono stati diagnosticati 3.122 tumori invasivi e 17.519 adenomi avanzati; i corrispondenti tassi di identificazione sono risultati pari a 1,9 e 1,0 tumori invasivi e 9,3 e 6,6 adenomi avanzati, diagnosticati ogni 1.000 screenati al primo esame e ad esami successivi, rispettivamente.

Anche per questi indicatori si registra un gradiente geografico, coerente con il dato epidemiologico di un'incidenza maggiore nelle Regioni del Nord e progressivamente minore al Centro e al Sud e Isole.

Lo stadio alla diagnosi dei tumori *screen detected* è significativamente migliore rispetto a quanto riportato in casistiche che si riferiscono a popolazioni non coperte da programmi di screening organizzati. Infatti, tra i tumori *screen detected* in Italia nel 2015, il 72,4% era in stadio I-II, a fronte di circa il 40% di una casistica di più di 7.000 tumori diagnosticati al di fuori dello screening dal 2000 al 2008.¹

Un aspetto positivo è che per una quota importante dei tumori diagnosticati allo screening (13%) il trattamento ha potuto essere limitato all'asportazione endoscopica di tumori estremamente limitati (adenomi cancerizzati), senza necessità di un intervento chirurgico.

Un gruppo di indicatori di particolare rilevanza monitora i tempi di attesa. Poiché il FIT è un test di laboratorio fortemente automatizzato, non si riscontrano particolari problemi per quel che riguarda il tempo di attesa tra l'esecuzione del campionamento e l'invio della risposta in caso di esito negativo. Il tempo per l'esecuzione della colonscopia rappresenta invece un aspetto critico, che interessa in maniera trasversale tutte le Regioni e che si conferma di anno in anno. Nel 2015, ad esempio, soltanto il 47,4% dei soggetti con FIT positivo ha eseguito la colonscopia di approfondimento entro 30 giorni dalla data di esecuzione del test e un ulteriore 33,3% entro i 60 giorni. Questo dato è il sintomo di una tendenza a rispondere in maniera non del tutto adeguata al fabbisogno di colonscopie indotto dai programmi di screening, con un inevitabile allungamento dei tempi di attesa per l'esecuzione dell'approfondimento.

L'impatto dello screening coloretale

Il sistema di monitoraggio dei programmi di screening funziona nel breve periodo e solo per le persone che si sottopongono al test. Quando si parla di impatto di un programma di screening si devono invece misurare gli effetti su tutta la popolazione, e non solo sulle persone che si sottopongono al test, che potrebbero rappresentare un sottogruppo non rappresentativo del totale. Inoltre vanno considerati periodi temporali più lunghi: infatti, ad esempio, gli effetti sulla riduzione della mortalità hanno bisogno di alcuni anni per potersi manifestare.

Nello screening coloretale ci possiamo aspettare differenti effetti a livello di popolazione:

- a. un cambiamento della distribuzione dello stadio alla diagnosi, dovuto alla diagnosi precoce;
- b. alcune modifiche nell'andamento dell'incidenza: se lo screening funziona correttamente, esso determinerà un iniziale e transitorio innalzamento dell'incidenza, dovuto alla diagnosi anticipata dei tumori invasivi, a cui farà seguito una diminuzione graduale e prolungata, determinata dalla individuazione e rimozione degli adenomi avanzati;
- c. una riduzione della mortalità specifica, conseguente in parte alla riduzione di incidenza e in parte alla diagnosi precoce dei tumori invasivi.

a. Stadio alla diagnosi

- Poiché le ricadute dei programmi di screening coloretale si evidenziano in genere solo a diversi anni di distanza dall'attivazione dei programmi, lo studio multicentrico nazionale "Impatto" ha confrontato le caratteristiche dei tumori del colon-retto (CCR) diagnosticati in un periodo di 8 anni, distinguendoli per modalità diagnostica (screen detected (SD), non-screen detected (NSD)).²
- 23 Registri Tumori hanno fornito dati sui CCR diagnosticati nel periodo 2000-2008. Tramite modelli di regressione logistica sono state confrontate le caratteristiche di differenti sottogruppi di CCR, distinti in base all'area geografica, alla presenza di un programma di screening e alla modalità diagnostica.
- Lo studio ha incluso 23.668 casi di CCR diagnosticati in soggetti 50-69enni, dei quali l'11,9% SD (n = 2.806), tutti da Regioni del Centro-Nord. Rispetto ai casi diagnosticati prima dell'avvio degli screening, i casi SD erano caratterizzati da una quota maggiore a carico dei maschi (61,7% vs 58,8%) e del colon distale (50,6% vs 37,6%).
- A parità di numero medio di linfonodi esaminati (16,1 in entrambe le casistiche), il numero di linfonodi positivi dei casi SD era inferiore nei casi pre-screening sia considerando il totale dei CCR (1,0 vs 2,1) sia limitandosi ai tumori in stadio III o IV alla diagnosi (3,4 vs 4,2). I casi SD mostravano infine una migliore distribuzione per stadio alla diagnosi (OR di stadio III o IV 0,40; 95% CI 0,36-0,44) e per grading (OR di grading scarsamente differenziato 0,86; 95% CI 0,75-1,00).
- Dunque i tumori SD presentano caratteristiche prognostiche migliori rispetto ai casi NSD.

b. Impatto sull'incidenza

In Italia la mortalità per CCR è in calo dai primi anni '90 mentre l'incidenza è in aumento (fonte: AIRTUM 2014. <http://itacan.ispo.toscana.it/italian/itacan.htm>). Lo stadio III-IV rappresenta circa il 40-50% della casistica e la sopravvivenza è fortemente correlata allo stadio della malattia. Utilizzando la casistica dello studio "Impatto", sono stati analizzati i trend di incidenza del CCR in Italia in relazione all'attivazione dei programmi di screening.¹ I risultati hanno mostrato che l'incidenza del CCR segue un gradiente Nord-Sud: i tassi più alti sono stati registrati a Genova, i più bassi a Sassari. I trend sono in aumento solo nel Centro-Nord ed esclusivamente nelle aree con un programma di screening attivo (Annual Percent Change +3,6% e +2,3% nei maschi e nelle femmine, rispettivamente). A due anni dall'avvio dello screening l'incidenza aumenta soprattutto nella fascia di età 60-69 anni, il cui tasso di incidenza passa da 169 a 249 casi x 100.000, e nel colon distale, a carico del quale si registra un incremento da 43,9 a 69,3 casi x 100.000.

I tassi di incidenza dei diversi stadi rimangono costanti nelle aree del Centro-Nord senza screening e nel Sud. Diversamente, dopo l'avvio dello screening il tasso di incidenza dei casi in stadio I passa da 19 a 45 x 100.000, lo stadio II da 30 a 36 x 100.000, mentre l'incremento per gli stadi III/IV è più contenuto (da 68 a 73 x 100.000).

L'avvio dei programmi di screening dei tumori del colon-retto in Italia ha avuto quindi un forte impatto, portando a un aumento immediato dell'incidenza e delle forme precoci.

In alcune aree sono stati studiati gli effetti a più lungo termine sull'incidenza. Il primo studio che ha dimostrato una capacità dello screening coloretale di ridurre questo parametro è stato quello dell'area fiorentina nel 2014.³ In questo caso si è confrontata l'incidenza cumulativa di carcinomi in una popolazione di soggetti che avevano partecipato all'invito al primo round di screening con un gruppo di persone con scarsa propensione a partecipare allo screening, giacché pur essendo invitate non avevano partecipato. La Figura 41 riporta l'andamento nel tempo dell'incidenza cumulativa nei due gruppi. Si può osservare come nei primi 6-7 anni, a causa della diagnosi precoce dei tumori, l'incidenza sia maggiore nel gruppo che ha aderito allo screening, mentre successivamente, grazie alla rimozione degli adenomi, tale rapporto si è invertito, con una riduzione complessiva del rischio del 22%. Una diminuzione si osserva anche in uno studio condotto a Reggio Emilia, dove la diminuzione di incidenza, calcolata sull'intera popolazione anziché sui soli screenati, con una conseguente diluizione dell'effetto dello screening, è stata del 10%.⁴

c. Impatto sulla mortalità

La prima valutazione di impatto sulla mortalità misurata su programmi di popolazione è stata pubblicata nel 2008.⁵ In tale studio furono comparate due aree della provincia di Firenze, dove l'avvio dello screening coloretale era avvenuto con più di 15 anni di differenza. Le due aree avevano tassi di mortalità per CCR simili negli anni '80, ma in seguito la mortalità nell'area con screening precoce è diminuita prima e in maniera più consistente rispetto all'altra. Dopo 20 anni la differenza di mortalità cumulativa era del 13%. Uno studio metodologicamente simile è stato condotto nel Veneto, anche in questo caso comparando aree che hanno introdotto lo screening in periodi diversi.⁶ Di nuovo, le due aree partivano da uno stesso livello di mortalità, ma già dopo 5-6 anni si è assistito a una riduzione cumulativa di mortalità del 22% nelle aree con screening.^{Figura 42} Il maggior

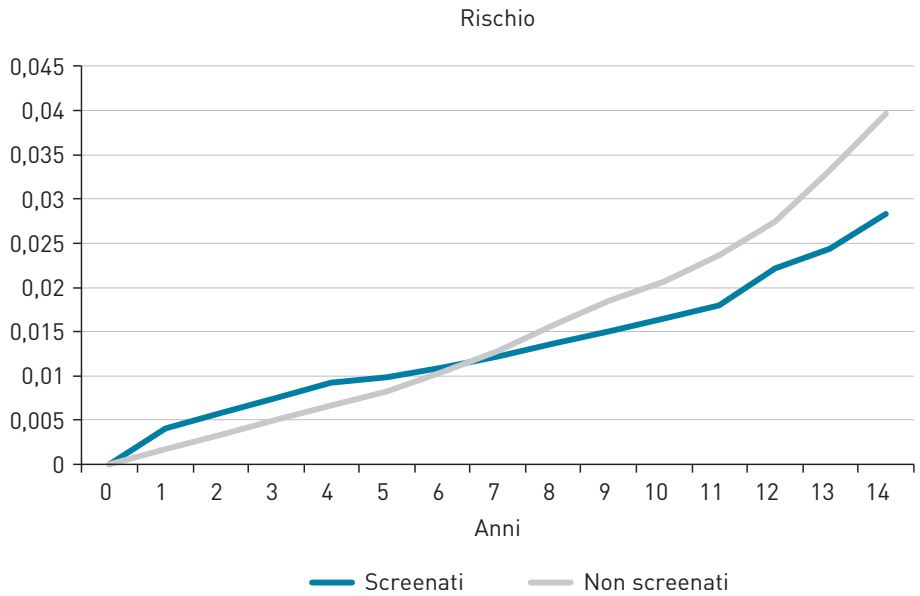


FIGURA 41. Incidenza cumulativa di tumore del colon-retto.

Screenati: 141 cancro, 78.023 anni-persona, follow-up medio di 11,2 anni.

Non screenati: 661 cancro, 285.945 anni-persona, follow-up medio di 10,6 anni.

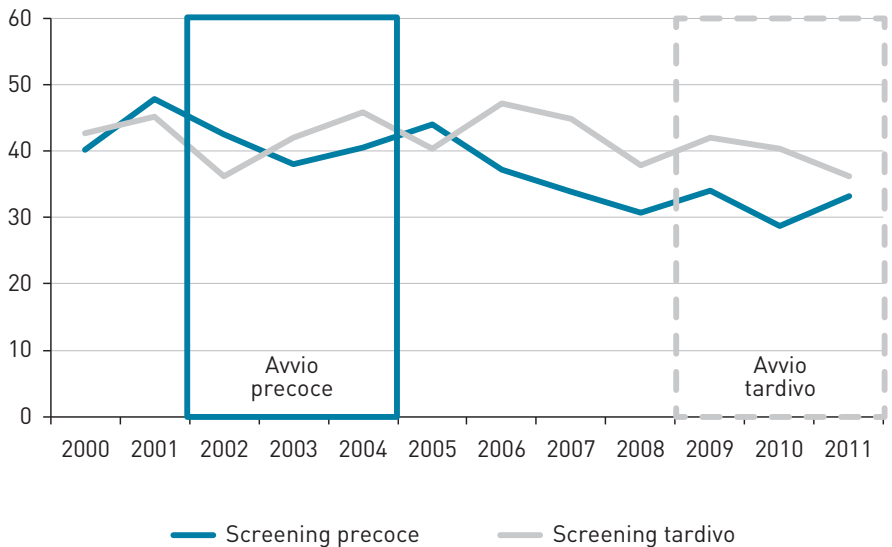


FIGURA 42. Andamento temporale dei tassi di mortalità per tumore del colon-retto in aree del Veneto che hanno introdotto lo screening in periodi diversi (x 100.000). Persone 50-74enni.⁶

impatto osservato in Veneto, rispetto alla Toscana, è dovuto probabilmente al tipo di test utilizzato (test immunologico rispetto al test al guaiaco), alla maggiore estensione degli inviti e a tassi di adesione più elevati.

Con un differente metodo di valutazione (confronto dell'*incidence based mortality* nella stessa area prima/dopo l'inizio del programma di screening), è stata osservata una riduzione della mortalità dopo l'avvio dello screening del 27% anche a Reggio Emilia.⁴

In conclusione, possiamo affermare che i programmi di screening basati sul FIT sono in grado di diminuire significativamente sia l'incidenza sia la mortalità per tumore del colon-retto in un periodo relativamente breve (meno di dieci anni dall'inizio del programma).

Attività spontanea

Per interpretare in modo più completo la situazione dell'attività di diagnosi precoce dei tumori del colon-retto in Italia è da tenere presente che i programmi organizzati di screening convivono con l'attività spontanea. Sulla base della survey Passi (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia), che ogni anno contatta telefonicamente un campione stratificato della popolazione italiana, nel periodo 2012-2015 il 43% degli intervistati di età compresa fra i 50 e i 69 anni ha risposto di essersi sottoposto ad un test per la diagnosi precoce dei tumori del colon-retto nei tempi raccomandati (sangue occulto fecale negli ultimi 2 anni oppure colonscopia o rettosigmoidoscopia negli ultimi 5 anni) (dati Passi, <http://www.epicentro.iss.it/passi/dati/ScreeningColorettale.asp>).

Diversamente da quanto viene riportato per la diagnosi precoce del tumore della mammella e della cervice uterina, nel caso del colon-retto l'attività svolta al di fuori dai programmi di screening è estremamente limitata. Infatti, a livello nazionale soltanto l'8% dei soggetti ha riferito di aver effettuato un test pagando o un ticket o l'intera prestazione, dunque in regime spontaneo, mentre la grande maggioranza riferisce di averlo fatto senza pagamento del ticket, cioè all'interno dei programmi organizzati.

Va sottolineata l'estrema variabilità della copertura riportata dalle diverse Regioni, con valori che si pongono tra il 71% nella Provincia autonoma di Trento e il 12% della Calabria. In generale, i valori più bassi sono riportati dalle Regioni del Centro e del Sud. La quota di variabilità attribuibile all'attività spontanea è quasi trascurabile, mentre il gap va ricondotto quasi esclusivamente alla differente diffusione della proposta di screening organizzati.

Analizzando i trend temporali si osserva un aumento progressivo della copertura, che interessa tutte le aree geografiche.^{Figura 43}

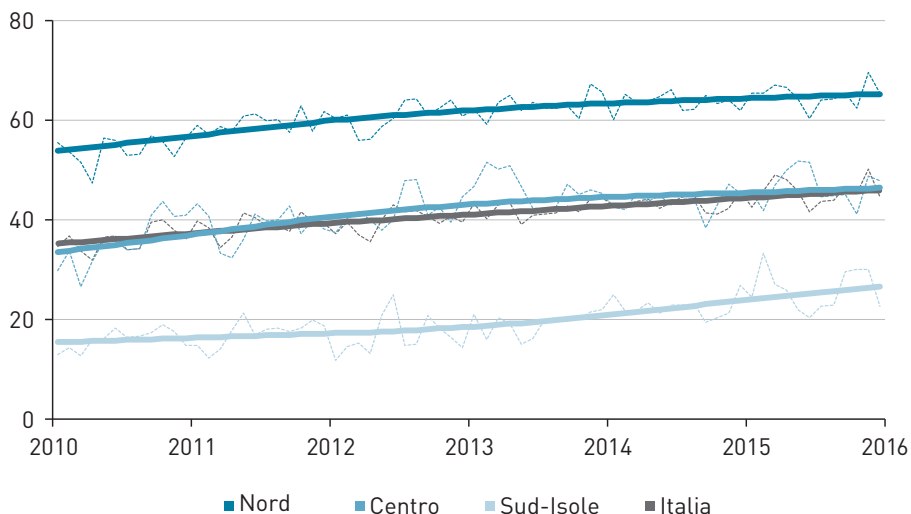


FIGURA 43. Andamento temporale della copertura con un esame per la prevenzione dei tumori colorettrali nei tempi raccomandati (sangue occulto fecale negli ultimi 2 anni oppure colonscopia o rettosigmoidoscopia negli ultimi 5 anni), per area geografica (%). Persone 50-69enni. Fonte: Passi 2010-2015.

Bibliografia

1. Zorzi M, Mangone L, Sassatelli R, et al. Incidence trends of colorectal cancer in the early 2000s in Italy. Figures from the IMPACT study on colorectal cancer screening. *Epidemiol Prev* 2015; 39 (3 Suppl. 1):115-25.
2. Zorzi M, Mangone L, Anghinoni E, et al. Characteristics of the colorectal cancers diagnosed in the early 2000s in Italy. Figures from the IMPACT study on colorectal cancer screening. *Epidemiol Prev* 2015; 39 (3 Suppl. 1):108-14.
3. Ventura L, Mantellini P, Grazzini G, et al. The impact of immunochemical faecal occult blood testing on colorectal cancer incidence *Dig Liver Dis* 2014; 46 (1):82-6.
4. Giorgi Rossi P, Vicentini M, Sacchetti C, et al. Impact of screening program on Incidence of Colorectal Cancer: a cohort study in Italy. *Am J Gastroenterol* 2015;110 (9):1359-66.
5. Seniori Costantini A, Martini A, Puliti D, et al. Colorectal cancer mortality in two areas in Tuscany with two different screening exposures. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:1818-21.
6. Zorzi M, Fedeli U, Schievano E, et al. Impact on colorectal cancer mortality of screening programmes based on the fecal Immunochemical test. *Gut* 2015; 784-90.

1 1 Fonti e metodologia

DIRETTIVO AIRTUM E AIRTUM WORKING GROUP
segreteria.airtum@inferenze.it

Registri Tumori AIRTUM

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

I Registri Tumori di popolazione rappresentano un importante strumento per il monitoraggio della patologia oncologica. In diversi Paesi, come ad esempio quelli del Nord Europa, l'attività di registrazione dei tumori avviene sull'intero territorio nazionale, mentre in altre nazioni, come in Italia, esistono Registri attivi in aree locali. In Italia l'attività di registrazione dei tumori si è sviluppata a partire dalla fine degli anni '70, attraverso la nascita di iniziative che hanno coinvolto la popolazione di aree amministrative di varia dimensione (da quella comunale a quella regionale). La rete di Registri Tumori italiani riuniti nell'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM), comprende 47 Registri Tumori generali (che raccolgono informazioni su tutti i tumori) e 4 Registri Tumori specializzati (per fasce d'età o per specifico tumore, sempre riguardanti un'intera popolazione) e condivide un archivio centralizzato. Nel complesso circa 36 milioni di italiani,^{Figura 44} pari ad oltre il 60% della popolazione residente totale, vivono in aree dove è presente un Registro Tumori di popolazione; la rete italiana dei Registri, in continua espansione, sorreggia attualmente una popolazione tra le più ampie in Europa. Maggiori informazioni sui Registri Tumori in Italia sono disponibili on-line (www.registri-tumori.it).

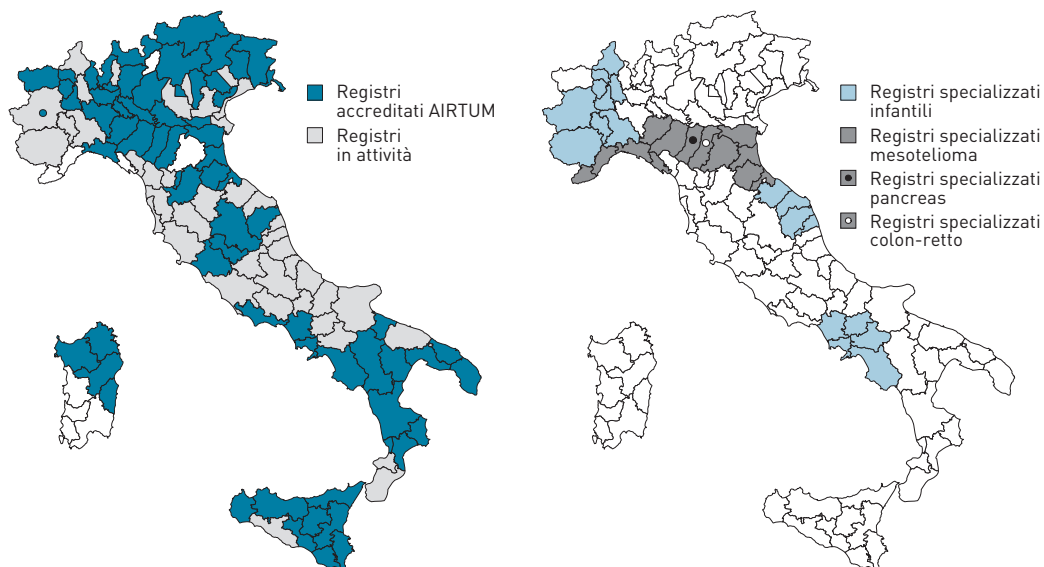


FIGURA 44. I Registri Tumori in Italia.

Note relative ai metodi impiegati

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

Qual è il rischio di ammalarsi di tumore?

Il rischio cumulativo di ammalarsi è stato calcolato sulla base dei tassi di incidenza età-specifici fino a 84 anni, da 0 a 49 anni, da 50 a 69 anni e da 70 a 74 anni del Pool AIRTUM 2008-2013. Rischio cumulativo = $1 - e^{-(H \cdot \sum T_i / K)}$ in cui T_i = tasso specifico per età; H = ampiezza delle classi d'età; Σ = sommatoria per classi d'età; K = solitamente 100.000.

Quanti nuovi tumori saranno diagnosticati in Italia nel 2017? Stime regionali

Le stime di incidenza per l'anno 2017 sono state prodotte applicando i tassi età, sesso, sede e area specifici del Pool AIRTUM 2008-2013, pro-

iectati al 2017, alla popolazione italiana residente nell'anno 2017, prevista dall'ISTAT (ipotesi centrale - www.demo.istat.it). La proiezione dei tassi 2008-2013 al 2017 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 2003-2012 (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. Sono disponibili altre stime dell'incidenza dei tumori in Italia, ad esempio nel sito dell'European Cancer Observatory (<http://eu-cancer.iarc.fr/>) o nel portale <http://www.tumori.net/it/>

Quali sono i tumori più frequenti?

L'incidenza proporzionale, totale e per gruppi di età è stata calcolata sulla base della casistica incidente nel Pool AIRTUM nel periodo 2008-2013, 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 2014

Sono stati considerati i dati nazionali relativi al numero di decessi osservati nell'anno 2013. 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 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 2003-2012 e ai decessi occorsi nella medesima area nello stesso periodo. I cambiamenti sono indicati come in riduzione o in aumento se presente nel periodo un APC significativamente diverso da 0. Nell'ambito del periodo sono stati ricercati punti di cambiamento del trend con un'analisi join-point, questo spiega la presenza di più segni di andamento nello stesso periodo. Gli APC del periodo più recente sono stati proiettati fino al 2017.

Nuova 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-RA-13-028-EN.PDF/e713fa79-1add-44e8-b23d-5e8fa09b3f8f>), 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 2008-2013 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).

Inquinamento atmosferico e tumori

In questo capitolo è fornita una rassegna delle evidenze disponibili sull'associazione inquinamento e patologia oncologica (IARC Monographs, Volume 109. Outdoor air pollution.

<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol109/mono109.pdf>), sui livelli di esposizione che caratterizzano il nostro Paese (European Environment Agency, Report No 28/2016: Air quality in Europe - 2016 report).

Alimentazione e rischio neoplastico

Il report del WCRF 2007 (www.dietandcancerreport.org) e i successivi aggiornamenti CUP 2010-2016 rappresentano al momento la fonte più autorevole sull'associazione tra dieta e cancro. In questo capitolo sono passate in rassegna le

principali evidenze sull'associazione tra la patologia oncologica e vari fattori, tra cui: adiposità, consumo di alimenti ad alta densità calorica, di frutta e verdura, di alimenti conservati sotto sale, di carne rossa e carne conservata, di latticini, di bevande alcoliche, di caffè.

Lo screening oncologico: colon-retto

Sono riportati i dati più recenti relativi ad estensione e adesione ai programmi di screening organizzati per il tumore del colon-retto (www.osservatorionazionale screening.it).

La rete dei Registri Tumori AIRTUM

Registri generali

REGISTRO TUMORI DELL'ALTO ADIGE TUMORREGISTER SÜDTIROL

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

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

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

REGISTRO TUMORI ASL BAT (BARLETTA - ANDRIA - TRANI)

Sezione del Registro Tumori Puglia
UO Epidemiologia e Statistica
Piazza Principe Umberto 1, 76121 Barletta
tel: 0883 577329 - fax: 0883 577288
e-mail: vincenzo.coviello@aslbati.it

*Enzo Coviello, Francesco Cuccaro, Angela Calabrese,
Angela Pinto, Grazia Cannone, Maria Elena Vitali.*

REGISTRO TUMORI BASILICATA

IRCCS CROB
Via Padre Pio 1, 85028 Rionero in Vulture (PZ)
UO Epidemiologia Clinica, Biostatistica e Registro Tumori
tel: 0972 726720
e-mail: rocco.galasso@crob.it

Rocco Galasso, Luciana Del Riccio, Donato Napolitano.

REGISTRO TUMORI DELLA ATS DI BERGAMO

Servizio Epidemiologico Aziendale
ATS di Bergamo
Via Galliccioli, 4 - 24121 Bergamo
tel: 035 385190 - fax: 035 385304
e-mail: registro.tumori@ats-bg.it, giuseppe.sampietro@ats-bg.it

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

REGISTRO TUMORI PIEMONTE, PROVINCIA DI BIELLA E VERCELLI

CPO, Centro di riferimento regionale per l'epidemiologia e la prevenzione dei tumori c/o S.O.S. di epidemiologia SC programmazione e qualità ASL BI
via Ippocrate 7, 13875 Ponderano (BI)
tel: +39 015 15153665/15153221
e-mail: adriano.giacomin@aslbi.piemonte.it, adrigiac@tin.it, monica.fedeled@aslvc.piemonte.it

*Adriano Giacomini, Pier Carlo Vercellino, Monica Fedele,
Simona Andreone.*

Si ringraziano le direzioni sanitarie e i dirigenti sanitari delle strutture pubbliche e private coinvolte nonché gli uffici anagrafici comunali per la preziosa collaborazione fornita. Un ringraziamento va a tutti coloro, e in particolare alla direzione aziendale e alla Fondazione Edo ed Elvo Tempia, che hanno creduto e sostenuto il registro fin dall'avvio collaborando alle iniziative dell'AIRTUM e dell'epidemiologia piemontese.

REGISTRO TUMORI DELL'ATS DI BRESCIA

Dipartimento Programmazione, Acquisto e Controllo ATS di Brescia
Viale Duca degli Abruzzi, 15 - 25124 Brescia
tel: +39 030 3839334/8009

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

*Michele Magoni, Cinzia Gasparotti, Emanuela Maifredi,
Ornella Salvi, Maria Puleio, Claudia Gerevini, Roberto Festa.*

REGISTRO TUMORI ASL BRINDISI - SEZIONE REGISTRO PUGLIA

U.O. Statistica ed Epidemiologia
Piazza Antonino Di Summa, 72100 Brindisi
tel: 0831 510021
e-mail: antoninoardizione@asl.brindisi.it

*Antonino Ardizzone, Giuseppe Spagnolo, Maria Carmela
Pagliara, Lucia Elena De Lorenzis, Fernanda Lucia Lotti,
Emma Cozzi.*

REGISTRO TUMORI ASL DI CASERTA

Unità Operativa Complessa "Monitoraggio Rischio
Ambientale e Registro Tumori"
Via P. Harris 79 c/o Palazzo della Salute, 81100 CASERTA (CE)
tel: 0823 445933 - 445036 - fax: 0823 445953
e-mail: a.dargenzio@diol.it; registrotumori@pec.aslcaserta.it

*Angelo D'Argenzio, Maria Claudia Mendes Pererira Da Silva,
Emma Perrotta, Mariastella D'Abronzio, Maria Teresa Pesce,
Domenico De Francesco, Vincenzo Menditto.*

REGISTRO TUMORI INTEGRATO DI CATANIA, MESSINA, ENNA

Università degli Studi di Catania, Dipartimento G.F.
Ingrassia, Area Igiene e Sanità Pubblica
Via Santa Sofia 87, 95123 Catania
tel/fax: 095 3782110
e-mail: segreteria@registrotumoriintegrato.it

*S. Sciacca, S. Schiachchitano, M. Fidelbo, G. Benedetto,
E. Vasquez, F. Bella, L. Calabretta, M. Castaing, A. Di Prima,
A. Ieni, A. Leone, P. Pesce, A. Torrissi, A. Torrissi, M. Varvarà.*

Si ringraziano per la collaborazione la Regione Sicilia, il Dipartimento Osservatorio Epidemiologico, l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Catania, l'A00R Papardo-Piemonte di Messina, tutte le Aziende Sanitarie di Catania, Messina, Siracusa ed Enna, le strutture private convenzionate, tutti i Servizi che forniscono i loro archivi di anatomia patologica e di oncologia, e tutti i medici e operatori sanitari che a vario titolo hanno contribuito all'attività del Registro Tumori Integrato.

REGISTRO TUMORI DELL'ASP DI CATANZARO

ASP di Catanzaro, Servizio di Epidemiologia e Statistica Sanitaria
Via Acri 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 DELLA PROVINCIA DI COMO

Ats Insubria - Area territoriale di Como - UOS Registro Tumori e Screening.
Via Pessina 6, 22100 Como
tel: +39 031 370848-846
e-mail: registro.tumori@asl.como.it, golog@ats-insubria.it

Gemma Gola, Mariangela Corti, Mariacarmela Caparelli.

REGISTRO TUMORI CREMONA

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

*Paolo Ricci, Cristiano Belluardo, Chiara Davini, Silvia Lucchi,
Marco Villa, Emanuela Anghinoni, Salvatore Mannino.*

Si ringraziano per il sostegno e la collaborazione ricevuti: la Regione Lombardia e la Direzione Strategica aziendale, le Aziende Ospedaliere e Case di Cura che hanno contribuito alla collazione della documentazione clinica necessaria e tutti coloro che si sono prodigati per l'attività del Registro Tumori.

REGISTRO TUMORI DELL'AREA VASTA EMILIA CENTRALE

Dipartimento di Sanità Pubblica Azienda USL Ferrara
Corso Giovecca 203 area 7 piano II, 44121 FERRARA
tel: +39 0532 455513/238627 - fax: 0532 235375
e-mail frs@unife.it; rtm@unife.it

*Stefano Ferretti, Laura Marzola, Elena Migliari, Nada Carletti,
Patrizia Biavati.*

Si ringraziano per la collaborazione e il sostegno ricevuti la Regione Emilia Romagna, l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, l'Azienda USL di Ferrara, l'Università di Ferrara e tutti i colleghi che a vario titolo contribuiscono all'attività del Registro Tumori.

REGISTRO TUMORI DEL FRIULI VENEZIA GIULIA

Direzione Centrale Salute, Trieste
c/o IRCCS CRO, Aviano
tel: +39 0434 659354 - fax: 0434 659231
e-mail: registro.tumori@sanita.fvg.it

*Diego Serraino, Tiziana Angelin, Ettore Bidoli, Silvia Birri,
Luigino Dal Maso, Margherita De Dottori, Emilia De Santis,
Ornella Forgiarini, Antonella Zucchetto, Loris Zanier.*

REGISTRO TUMORI REGIONE LIGURIA

Epidemiologia Clinica
Ospedale Policlinico San Martino
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
per l'Oncologia, Genova
Largo Rosanna Benzi 10, 16132 Genova
tel: +39 010 5558-449/573/326 - fax: 010 5558-302
e-mail: rosa.filiberti@hsanmartino.it

*Rosa Angela Filiberti, Claudia Casella, Maria Vittoria Celesia,
Roberta Cogno, Enza Marani, Antonella Puppò.*

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'RTLR per consentire e agevolare la rilevazione degli operatori. Si ringrazia A.Li.Sa. (l'azienda sanitaria della Regione Liguria) per aver messo a disposizione i principali sistemi informativi regionali; un ringraziamento, infine, alle amministrazioni dei Comuni liguri per la loro collaborazione nel follow-up dei casi.

REGISTRO TUMORI DI POPOLAZIONE DELLA PROVINCIA DI LATINA

c/o direzione azienda AUSL Latina, Centro direzionale
Latina Fiori
viale P.L. Nervi, 04100 Latina

tel: +39 0773 6553437 - fax: 0773 6553499
e-mail: registrotumori@ausl.latina.it

Fabio Panno, Susanna Busco, Ivan Rashid, Valerio Ramazzotti, Maria Cecilia Cercato, Maurizio Natali, Walter Battisti, Isabella Sperduti, Leonarda Macci, Ester Bugliarello, Edvige Bernazza, Lucilla Tamburo, Miriana Rossi, Simonetta Curatella, Silvana Tamburrino, Silvia Fattoruso, Giuseppina Serafini, Orsola Valerio.

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI LECCE-SEZIONE RTP

UOC Epidemiologia e statistica, Azienda ASL Lecce
Via Miglietta, Lecce
e-mail: uosef@ausl.le.it
U.O. Registro Tumori, Polo Oncologico Vito Fazzi
Piazza Muratore, Lecce
tel: 0832 661921-909 - fax: 0832 661917
e-mail: rtl@ausl.le.it, uosef@ausl.le.it

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

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI MACERATA

Scuola di Bioscienze e Medicina Veterinaria,
Università di Camerino
via Gentile III da Varano, 62032 Camerino (MC)
tel: 0737 402403 - fax: 0737 402403
e-mail: susanna.vitarelli@unicam.it
sito internet: www.unicam.it/tumori

Susanna Vitarelli, Fabio Filepette.

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI MANTOVA

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

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

REGISTRI TUMORI REGIONE LOMBARDIA REGISTRO TUMORI DELLA CITTÀ METROPOLITANA DI MILANO

UOC Unità di Epidemiologia
Agenzia per la Tutela della Salute della Città Metropolitana
di Milano
Corso Italia 19, 20122 Milano
tel: +39 02 85782100 - fax +39 02 85782128
e-mail: registrotumori@asl.milano.it; agrusso@ats-milano.it

Antonio Giampiero Russo, Midiala Pinon, Annamaria Bonini, Simona Ghilardi, Cinzia Giubelli, Maria Quattrocchi, Maria Teresa Vighi.

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

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI MODENA

c/o Dipartimento di Sanità Pubblica, Servizio Epidemiologia e Comunicazione del rischio
Strada Martiniana 21, 41126 Baggiovara (Modena)
tel: +39 059 3963480 - fax: +39 059 3963729
e-mail: rtmodena@ausl.mo.it
sito internet: www.ausl.mo.it/dsp/rtmodena

Bianca Caruso, Giuliano Carrozzini, Katia Valla, Claudia Cirilli, Vincenzo Amendola.

REGISTRI TUMORI REGIONE LOMBARDIA REGISTRO TUMORI DELLA ASL DI MONZA E BRIANZA

Servizio di Epidemiologia UO Epidemiologia e Registro Tumori
ASL di Monza e Brianza
Viale Elvezia 2, 20900 Monza (MB)
tel: 039 2384068 - fax: 039 2384330
e-mail: cavalieridoro.luca@aslmb.it, epidem@aslmb.it

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

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

REGISTRO TUMORI DI POPOLAZIONE DELLA REGIONE CAMPANIA

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

Mario Fusco, Caterina Bellatalla, Maddalena Di Buono, Maria Fusco, Margherita Panico, Carmela Perrotta, Valerio Ciullo, Maria Francesca Vitale.

REGISTRO TUMORI DI NUORO

UO Registro Tumori di Nuoro, (ASL di Nuoro e ASL di Lanusei)
via Trieste 80, 08100 Nuoro
tel: + 39 0784 240843/0784 240811
e-mail: epiprosal@aslnuoro.it

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

REGISTRO TUMORI DI PALERMO E PROVINCIA

UOC Epidemiologia Clinica con Registro Tumori di Palermo e Provincia
Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile "G. D'Alessandro"
Via Del Vespro 133, 90127 Palermo.
tel: 091-6553687-31
e-mail: registrotumoripalermo@unipa.it;
francesco.vitale@unipa.it

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

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI PARMA

UO Oncologia, Dipartimento di medicina 1
c/o azienda ospedaliera universitaria di Parma
via Abbeveratoia 4, 43100 Parma
tel: +39 0521 702673 / 702660 - fax: +39 0521 995448
e-mail: michiara@ao.pr.it

Maria Michiara, Francesco Bozzani, Paolo Sgargi, Antonino Musolino.

Si ringraziano il professor Enrico Maria Silini, direttore dell'Istituto di Anatomia Patologica, Università di Parma,

il dottor Alberto Tardini, del Laboratorio CERB di Parma e il dottor Giuseppe Ugolotti del Laboratorio di Citologia, azienda USL Parma, la dott.ssa Dina Gnappi dell'Ufficio Mobilità Sanitaria, Azienda Unità Sanitaria Locale Parma.

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI PAVIA

Osservatorio epidemiologico e governo della domanda Dipartimento delle cure primarie - ATS di Pavia viale Indipendenza 3, 27100 Pavia
tel: +39 0382 431268
e-mail: registrotumori_pavia@ats-pavia.it
lorenza_boschetti@ats-pavia.it

Lorenza Boschetti, Carlo Cerra*, Simona Migliazza*, Elena Reggiani*, Giovanna Tagliabue^, Paolo Contiero^ Consulenti in convenzione: * personale ATS di Pavia, ^ dipendenti della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano.*

Si ringraziano i Consulenti e i loro collaboratori, gli Ospedali, le Case di cura, i medici di medicina generale e i Comuni della Provincia per la preziosa collaborazione.

REGISTRO TUMORI PIACENZA

UOC Epidemiologia e Comunicazione del Rischio Dipartimento di Sanità Pubblica Piazzale Milano 2, 29121 Piacenza
tel: +39 0523-317905; fax: +39 0523-317943
e.borciani@ausl.pc.it p.seghini@ausl.pc.it

Elisabetta Borciani, Pietro Seghini, Rita Prazzoli, Fabio Faccini.

REGISTRO TUMORI ASP RAGUSA PER LE PROVINCE DI CALTANISSETTA E RAGUSA

Dipartimento di Prevenzione Medica Azienda Sanitaria Provinciale (ASP) Ragusa via Dante 109, 97100 Ragusa
tel: +39 0932 600055 - fax: +39 0932 682169
e-mail: rosario.tumino@asp.rg.it

Rosario Tumino, Giuseppe Cascone, Graziella Frasca, Maria Concetta Giurdanella, Caterina Martorana, Gabriele Morana, Carmela Nicita, Patrizia Concetta Rollo, Maria Grazia Ruggeri, Eugenia Spata, Stefania Vacirca.

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

REGISTRO TUMORI REGGIANO

AUSL, ASMN-IRCCS Unità di epidemiologia, Azienda USL di Reggio Emilia via Amendola, 2, 42100 Reggio nell'Emilia (RE)
tel: +39 0522 335303 - fax: +39 0522 335460
e-mail: mangone.lucia@ausl.re.it

Lucia Mangone, Massimo Vicentini, Enza Di Felice, Annamaria Pezzarossi, Francesca Ferrari, Francesca Roncaglia,, Barbara Braghiroli, Claudio Sacchetti.

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

REGISTRO TUMORI DELLA ROMAGNA

Registro Tumori della Romagna - IRCCS Istituto scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (I.R.S.T.)

Via P. Maroncelli 40/42, 47014 Meldola (FC)
tel: +39 0543 739450 - fax: +39 0543 739459
e -mail: rtromagna@irst.emr.it,
fabio.falcini@auslromagna..it

Fabio Falcini, Americo Colamartini, Lauro Bucchi, Stefania Giorgetti, Orietta Giuliani, Monica Palumbo, Rosa Vattiato, Alessandra Ravaioli, Silvia Mancini, Mila Ravegnani., Benedetta Vitali, Carlo Cordaro, Chiara Balducci, Licia Caprara.

Si ringraziano Marinella Amadori e Chiara Tonelli.

REGISTRO TUMORI DI POPOLAZIONE DELLA ASL SALERNO

Via F. Ricco, 50 NOCERA INFERIORE 84014
tel: +39 081 9212138 - fax: +39 081 9212056
e-mail: dp.sep.nord@aslsalerno.it,
a.caiazzo@aslsalerno.it

Anna Luisa Caiazzo, Rossella Cavallo, Antonio Francesco Gennaro Colavolpe, Antonio D'Alessandro, Arturo Iannelli, Clorinda Lombardo, Gennaro Senatore.

REGISTRO TUMORI DEL NORD SARDEGNA - ASL N. 1 SASSARI

Struttura Complessa Pianificazione Strategica, Organizzazione, Governance (include Governo Clinico, Valutazioni, Centro Epidemiologico Interaziendale)
Direttore: Flavio Sensi.
via Amendola, 55, 07100 Sassari
tel 1: +39 079 2062454 - tel 2: 079 2062446
e-mail: fsensi@aslsassari.it
pec: serv.pianificazionestrategica@pec.aslsassari.it

Flavio Sensi, Rosaria Cesaraccio, Ornelia Sechi, Daniela Pirino, Gianpaolo Mameli, Francesco Mura.

Link Istituzionale: <http://www.aslsassari.it/index.php?xsl=15&s=1&v=9&c=3522&esn=Primo+piano&na=1&n=10>

Il Registro Tumori del Nord Sardegna è il più importante Registro Tumori regionale. È ideato, realizzato e gestito dalla ASL n. 1 di Sassari con il contributo fondamentale e incondizionato della ASL n. 2 di Olbia, dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Sassari e dalla ASL n. 3 di Nuoro.

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: semp@aps.sr.it

Maria Lia Contrino, Francesco Tisano, Anselmo Madeddu, Salvatore Sciacca, Ylenia Dinaro, Angela Muni, Margherita Mizzi, Paoletta Aletta, Antonino Colanino Ziino, Francesca Bella, Luisella Rossitto.

REGISTRO TUMORI DI SONDRIO

ASL della Provincia di Sondrio
tel: +39 0342 555882 - fax: +39 0342 555899
e-mail: registro.tumori@ats-montagna.it;
ac.fanetti@ats-montagna.it
sito internet: www.asl.sondrio.it/registro_tumori/

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

REGISTRO TUMORI PIEMONTE

Centro di riferimento per l'epidemiologia e la prevenzione oncologica (CPO) Piemonte
 AOU Città della salute e della scienza di Torino
 via S. Francesco da Paola, 31, 10123 Torino
 tel: +39 011 5665355 - fax 011 5665362
 e-mail: roberto.zanetti@cpo.it
 sito internet: www.cpo.it

Roberto Zanetti, Stefano Rosso, Silvia Patriarca, Rossana Prandi, Irene Sobrato, Franca Gilardi, Paola Busso, Lidia Sacchetto.

REGISTRO TUMORI DI TARANTO

Sezione del Registro Tumori Puglia
 SC Statistica Epidemiologia ASL TA Settore Registro Tumori
 Viale Virgilio 31, 74121 Taranto
 Sito: www.sanita.puglia.it/portal/page/portal/SAUSSC/
 Organismi%20e%20centri%20regionali/Registro%20
 Tumori%20Puglia
 tel: 099-7786775 - fax: 099-7786819

Sante Minerba, Antonia Mincuzzi, Simona Carone, Margherita Tanzarella, Claudia Galluzzo.

REGISTRO TUMORI TOSCANO

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

Alessandro Barchielli, Carlotta Buzzoni, Valentina Cacciarini, Adele Caldarella, Antonella Corbinelli, Anna Maria Badiali, Enrica Fornai, Teresa Intrieri, Gianfranco Manneschi, Libuse Nemcova,, Marco Zappa.

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI TRAPANI-AGRIGENTO

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

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

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI TRENTO

Servizio Epidemiologia Clinica e Valutativa,
 Azienda provinciale per i servizi sanitari
 Centro per i servizi sanitari,
 viale Verona, 38123 Trento
 tel: +39 0461 904638 - fax: +39 0461 904645
 e-mail: silvano.piffer@apss.tn.it; robertovito@apss.tn.it

Silvano Piffer, Roberto Rizzello, Lucia Bombarda, Maria Gentilini, Mariangela Pedron, Elena Clivati.

REGISTRO TUMORI UMBRO DI POPOLAZIONE

Dipartimento di specialità medico-chirurgiche e sanità pubblica,
 Sezione di sanità pubblica, Università degli Studi di Perugia
 via del Giochetto, 06100 Perugia
 tel: +39 075 5857366/5857335/5857329 -
 fax: +39 075 5857317

e-mail: rtupop@unipg.it
 sito internet: www.unipg.it/~dipigmed/RTUP/RTUP.htm

Fabrizio Stracci, Daniela D'Alò, Massimo Scheibel, Daniela Costarelli, Francesco Spano, Stefania Rossini, Cinzia Santucci, Anna Maria Petrinelli, Clotilde Solimene, Fortunato Bianconi, Valerio Brunori.

REGISTRO TUMORI DELLA LOMBARDIA,

PROVINCIA DI VARESE
 Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori
 via Venezian 1, 20133 Milano
 tel: +39 02 23902501 - fax: +39 02 23902762
 e-mail: giovanna.tagliabue@istitutotumori.mi.it

Giovanna Tagliabue, Paolo Contiero, Andrea Tittarelli, Sabrina Fabiano, Anna Maghini, Tiziana Codazzi, Emanuela Frassoldi, Daniela Gada, Laura di Grazia.

Si ringraziano la Regione Lombardia, l'ASL di Varese, gli Ospedali, le Case di Cura, i medici di medicina generale e i comuni della Provincia di Varese per la preziosa collaborazione.

REGISTRO TUMORI DEL VENETO

Passaggio Gaudenzio 1, 35131 Padova
 tel: +39 049 8778130 - fax: +39 049 8778147
 e-mail: registro.tumori@regione.veneto.it
 internet: www.registrotumori.veneto.it

Massimo Rugge, Maddalena Baracco, Susanna Baracco, Emanuela Bovo, Eva Carpin, Antonella Dal Cin, Anna Rita Fiore, Alessandra Greco, Stefano Guzzinati, Giancarla Martin, Laura Memo, Daniele Monetti, Silvia Rizzato, Alberto Rosano, Carmen Stocco, Sandro Tognazzo, Manuel Zorzi.

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI VITERBO

UOC PreSAL - Dipartimento di Prevenzione - ASL Viterbo
 Cittadella della Salute (6° piano)
 Via E. Fermi 15, 01100 Viterbo
 tel.: 0761/236714
 e-mail: angelita.brustolin@asl.vt.it

Angelita Brustolin, Patrizia Galeotti, Giulietta Schirra, Anna Capati, Anna Nami, Marco Montanaro, Giovanna Verrico, Francesco Poleggi.

REGISTRO TUMORI DELLA REGIONE VALLE D'AOSTA/ VALLÉE D'AOSTE

Dipartimento di Prevenzione Azienda USL Valle d'Aosta
 Loc. Amerique 7/L Quart (AO) 11020
 tel: +39 0165 774626 - fax: +39 0165 774698
 Cell. 335/1856574
 e-mail: registrotumori@ausl.vda.it

Maurizio Castelli, Salvatore Bongiorno, Massimo De Padova, Tania D'Herin.

REGISTRO TUMORI AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE DI COSENZA

Via Calabria snc, 87100 Cosenza
 Unità Operativa Screening Oncologici- Registro Tumori
 Responsabile Dott.ssa Anna Giorno
 tel: 0984 8933521, 0984 8933522
 e-mail: annagiorno@virgilio.it

Anna Giorno, Pietro Vaccaro, Loredana Berardelli, Anna Ceraldi, Mauro Maglia.

REGISTRO TUMORI ASL NA2 NORD

Via Nicola Amore 2, 80020, Casavatore(Na)
c/o Dipartimento di Prevenzione/UOC Epidemiologia
e Prevenzione ASL NA2 NORD
tel: 081/18840113/477
e-mail registrotumori@aslnapoli2nord.it
registro.tumori@pec.aslnapoli2nord.it
Responsabile: Dott. Giancarlo D'Orsi

*Maria Grazia Pelliccia, epidemiologo codificatore;
Lucio Sanniola, rilevatore; Iolanda Somma, responsabile
tecnico scientifico; Gaetano Bosso, codificatore;
Francesco Esposito, codificatore; Raffaella Pirozzi,
codificatore; Antonella Punzo, codificatore;
Carmine Auricchio, responsabile amministrativo.*

Registri specializzati

REGISTRO DEI TUMORI INFANTILI DEL PIEMONTE

SC Epidemiologia dei Tumori, CPO, AOU Città della Salute
e della Scienza di Torino e Università degli studi di Torino,
CPO Piemonte (Centro di riferimento per l'epidemiologia e
la prevenzione oncologica in Piemonte)
via Santena 7, 10126 Torino
tel: +39 011 6334661
e-mail: carlotta.sacerdote@cpo.it
sito internet: www.cpo.it

REGISTRO TUMORI INFANTILI E NEGLI ADOLESCENTI REGIONE MARCHE

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

Iolanda Grappasonni, Cristiana Pascucci.

REGISTRO TUMORI INFANTILI CAMPANIA

Registro Tumori Infantili della Regione Campania,
Azienda Ospedaliera Pediatrica di Rilievo Nazionale
Santobono Pausilipon
Via della Croce Rossa 8, 80122 Napoli
tel: 081 2205200 - 2205208
e-mail: rti.campania@santobonopausilipon.it
sito internet: [www.santobonopausilipon.it/content/
registro-tumori-infantili-regione-campania-rtic](http://www.santobonopausilipon.it/content/registro-tumori-infantili-regione-campania-rtic)

*Francesco Vetrano, Raffaella Buonocore, Maria Passaro,
Patrizia Piga, Fabio Savoia, Marcella Sessa.*

Si ringraziano i dottori Eugenio Bruno e Monica Pica per il
supporto informatico e statistico, la Rete di Registrazione
Oncologica della Regione Campania, il personale di tutti
gli Ospedali Regionali e dei Centri AIEOP, in particolare,
del Dipartimento di Oncologia dell'Ospedale Pediatrico
Santobono-Pausilipon e del Dipartimento di Pediatria
dell'AOU Luigi Vanvitelli.

REGISTRO DEI TUMORI COLORETTALI DI MODENA

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

*Maurizio Ponz de Leon, Federica Domati, Giuseppina Rossi,
Carlo Alberto Goldoni, Shaniko Kaleci, Federica Rossi, Piero
Benatti, Luca Roncucci, Carmela Di Gregorio, Giulia Magnani,
Monica Pedroni, Stefania Maffei, Francesco Mariani, Luca
Reggiani-Bonetti.*

Si ringrazia la Regione Emilia Romagna per il contributo
finanziario.

REGISTRO MESOTELIOMI LIGURIA

Centro Operativo Regionale (COR Liguria) del Registro
Nazionale dei Mesoteliomi (ReNaM), Epidemiologia, IRCCS
Policlinico Ospedale San Martino - IST
Largo Rosanna Benzi 10, 16132 Genova
tel: +39 010 5558557-8327 - fax: +39 010 5558336
e-mail: valerio.gennaro@hsanmartino.it - lucia.benfatto@hsanmartino.it

*Valerio Gennaro, Lucia Benfatto, Davide Malacarne, Pier Aldo
Canessa, Maria Giuseppina Campi e Giovanna Mazzucco
(volontarie).*

Si ringraziano i pazienti e i loro parenti, tutto il personale
sanitario, Donatella Camposeragno e Flavia Di Giorgio
(SIA, IRCCS Policlinico San Martino - IST, Genova),
Regione Liguria e Liguria Digitale per il contributo tecnico
organizzativo. Il COR Liguria non è supportato da alcun
budget.

REGISTRO MESOTELIOMI DELLA REGIONE EMILIA ROMAGNA

Centro Operativo Regionale (COR) Emilia Romagna
del Registro Nazionale Mesoteliomi (ReNaM)
presso AUSL di Reggio Emilia
Via G. Amendola 2, 42122 Reggio Emilia
tel: +39 0522/335415 - fax +39 0522/335460
e-mail: info.rem@ausl.re.it;

*Antonio Romanelli, Lucia Mangone, Cinzia Storchi, Orietta
Sala, Claudio Gabbi.*

REGISTRO TUMORI SPECIALISTICO DEL PANCREAS DELLA PROVINCIA DI REGGIO EMILIA

SC di Gastroenterologia ed endoscopia digestiva
dell'ASMN-IRCCS di Reggio Emilia
Viale Risorgimento 80, 42100 Reggio Emilia
Via Amendola 2, 42122 Reggio Emilia
tel: 0522 295713- 0522 295112
e-mail: romano.sassatelli@asmn.re.it

*Romano Sassatelli, Tiziana Casseti, Massimo Vicentini,
Paolo Giorgi Rossi.*

12 Key-points

VALTER TORRI¹, SANTE MINERBA²

¹Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" IRCCS di Milano
valter.torri@marionegri.it

²SC Statistica ed Epidemiologia Asl Taranto - Registro Tumori Taranto

Incidenza

- Si stima che in Italia si verifichino, nel corso dell'anno, circa 369.000 nuove diagnosi di tumore (esclusi i carcinomi della cute), di cui circa 192.000 (52%) fra gli uomini e oltre 177.000 (48%) fra le donne.
- Nel corso della vita in media un uomo su 2 e una donna su 3 avranno la probabilità di ammalarsi di tumore. Questa probabilità riguarda un uomo su 27 e una donna su 17 fra 0 e 49 anni, 1 su 5 e una su 7 fra 50 e 69 anni e uno su 3 e una su 5 fra 70 e 84 anni.
- Considerando l'intera popolazione, escludendo i carcinomi della cute, le sedi tumorali più frequenti sono: colon-retto (14%), mammella (14%), polmone (11%) e prostata (9%).
- Esclusi i carcinomi della cute, i cinque tumori più frequentemente diagnosticati fra gli uomini sono quelli di prostata (18%), colon-retto (16%), polmone (15%), vescica (11%) e rene (5%); e tra le donne mammella (28%), colon-retto (13%), polmone (8%), tiroide (6%) e corpo dell'utero (5%).

Mortalità

- I decessi dovuti a tumori maligni sono stati nel 2014 (fonte: Istat) 177.301 (94.412 fra gli uomini e 77.889 fra le donne). In media, un uomo ogni 3 e una donna ogni 6 hanno la probabilità di morire a causa di un tumore.
- Complessivamente le donne hanno una sopravvivenza a 5 anni del 63%, migliore rispetto a quella degli uomini (54%), in gran parte legata al fatto che nelle donne il tumore più frequente è quello della mammella, caratterizzato da una buona prognosi.
- Complessivamente sopravvivono a 5 anni di più le persone giovani rispetto a quelle più anziane sia tra gli uomini (79% tra i 15-44enni vs 44% tra gli 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 (64% vs 60%).

Prevalenza

- Nella popolazione italiana è stato stimato che nel 2017 oltre 3 milioni e trecentomila persone vivono dopo una diagnosi di tumore, pari a oltre il 5% della popolazione italiana.

- Le donne viventi in Italia nel 2017 che hanno avuto in passato una diagnosi di tumore della mammella sono 767.000, con un aumento del 26% rispetto al 2010. Un aumento simile (+29%) è emerso per il numero di italiani (464.000) che vivono nel 2017 dopo una diagnosi di tumore del colon-retto.
- Nel 2017 sono oltre 3 milioni e trecentomila gli italiani che vivono dopo una diagnosi di tumore, almeno il 27% (900.000) può ritenersi guarito, ossia con un'attesa di vita paragonabile a quella delle persone non affette da tumore.

Trend temporali ed età

- La mortalità per tumore è in riduzione statisticamente significativa in entrambi i sessi, ma l'invecchiamento della popolazione nasconde l'entità di questo fenomeno.
- Tra gli uomini anche l'incidenza è in riduzione mentre ha un andamento stabile nelle donne.

Tumori HPV-correlati

- Si stima che in Italia circa l'8,5% di tutti i tumori riconosca un'etiologia infettiva.
- Quasi 5.000 casi/anno sono attribuiti ad infezioni croniche di ceppi oncogeni del virus del Papilloma umano (HPV), in particolare i tumori della cervice uterina e una quota variabile di quelli di ano, vagina, vulva, pene, cavità orale, faringe e laringe.

Fattori di rischio: inquinamento atmosferico e tumori

- L'inquinamento atmosferico, tramite carcinogeni certi come il PM e il benzene e altri inquinanti classificati come probabili carcinogeni, causa il tumore del polmone ed è un importante fattore di rischio per il tumore della vescica.
- È necessario un pieno riconoscimento a livello legislativo europeo per avvicinare i limiti di legge ai suggerimenti dell'OMS.

Fattori di rischio: alimentazione e rischio neoplastico

- L'eccesso di adiposità corporea è un importante fattore di rischio per l'insorgenza dei tumori. Evitare il sovrappeso è quindi un importante obiettivo per la prevenzione oncologica e può essere raggiunto attraverso l'aumento dell'attività fisica e la riduzione del consumo di alimenti ad alta densità energetica e bassa densità di nutrienti.
- Basare la propria alimentazione principalmente su alimenti vegetali (ortaggi, frutta, legumi e cereali integrali) e limitare il consumo di carni rosse, sia fresche sia conservate, e di alimenti ricchi di sale diminuisce il rischio di malattia neoplastica.

Lo screening oncologico: colon-retto

- Il 73% delle persone (più di 5.400.000) in età target 50-69 è stato nel 2015 invitato allo screening coloretale e il 43% (più di 2.200.000) ha partecipato. Esiste un forte differenziale Centro-Nord vs Sud.
- I programmi vengono costantemente monitorati con numerosi indicatori di qualità.
- Sebbene i programmi coloretali siano stati implementati da pochi anni, già si sono osservati effetti sull'intera popolazione per la riduzione sia di mortalità sia di incidenza.

Finito di stampare nel mese di settembre 2017
da Ti Printing S.r.l.
Via delle Case Rosse 23, 00131 Roma
per conto de Il Pensiero Scientifico Editore

La stampa è resa possibile
grazie al supporto incondizionato di



I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2017

“Ricerca clinica e traslazionale, umanizzazione, rapporto medico-paziente, informazione e prevenzione sono alcune tra le parole chiave da conoscere ed implementare per chi ha compiti di responsabilità nei confronti dei cittadini ammalati di tumore.”

Beatrice Lorenzin, Ministro della Salute



Associazione Italiana di Oncologia Medica

Via Nöe, 23
20133 Milano
tel. +39 02 70630279
fax +39 02 2360018
aiom@aiom.it
www.aiom.it



Associazione Italiana
Registri Tumori
Segreteria AIRTUM
c/o Inferenze scrl
Via Ricciarelli, 29
20148 Milano
tel. +39 02 48702283
info@registri-tumori.it



Associazione Italiana di Oncologia Medica