

I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2022



**I NUMERI
DEL CANCRO
IN ITALIA
2022**

 **Intermedia** EDITORE

Via Lunga 16/a, 25126 – Brescia
Via Monte delle Gioie 1 – 00199 Roma
Tel. 030.226105

intermedia@intermedianews.it – www.medinews.it

Finito di stampare nel dicembre 2022 da Color Art, Rodengo Saiano (BS)

Indice

Presentazione dei Gruppi di Lavoro	V
Prefazione	IX
Introduzione	XI
Key points	1
Incidenza	1
Prevalenza e guarigione	1
COVID-19 e tumori	2
Screening	3
Fattori di rischio individuali	4
1. Aspetti generali	5
1.1 Si scrive cancro, si legge malattie neoplastiche	5
1.2 Fattori di rischio	7
2. Impatto della infezione da SARS-CoV-2 in oncologia	13
2.1 L'impatto del Covid sui pazienti con tumore	13
2.2 Prevalenza e guarigione: la guarigione in oncologia, nove domande per definirla	21
2.3 Mortalità. La mortalità per tumori in Italia nel primo semestre 2020: confronto con il periodo pre pandemico	30
2.4 Infezione da SARS-CoV-2, vaccinazione e rischio di morte in persone con malattia oncologica nel Nord Est Italia	34
2.5 Analisi delle diagnosi anatomo-patologiche sui tumori operati della mammella e del colon-retto: confronto 2019, 2020 e 2021	42
3. Neoplasie per singole sedi	49
3.1 Vie aerodigestive superiori (Testa e collo)	49
3.2 Esofago	51
3.3 Stomaco	53
3.4 Colon e retto	54
3.5 Fegato	56
3.6 Pancreas	58
3.7 Colecisti e vie biliari	59
3.8 Polmone	61
3.9 Melanomi	63
3.10 Mesoteliomi	65
3.11 Sarcomi dei tessuti molli	67
3.12 Mammella	69

3.13	Utero corpo	72
3.14	Ovaio	74
3.15	Prostata	77
3.16	Testicolo	78
3.17	Rene	80
3.18	Vescica	82
3.19	Sistema nervoso centrale	83
3.20	Tiroide	85
3.21	Linfomi di Hodgkin	86
3.22	Linfomi non Hodgkin	87
3.23	Leucemie	89
4.	Approfondimenti	91
4.1	Prevenzione e cambiamento climatico. Ambiente e cancro	91
4.2	Storia naturale dei tumori e dintorni	96
4.3	Verso un mondo HPV free: strategie internazionali, da implementare a livello nazionale, per l'eliminazione del cancro cervicale: il valore della prevenzione e della vaccinazione anti-HPV negli adolescenti	105
4.4	Gli screening oncologici in era Covid-19. La diffusione degli screening oncologici in Italia: andamento nel periodo 2018-2021	129
4.5	Le nuove diagnosi di tumori in Italia nel 2022: stime della Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro	137
4.6	Fattori di rischio comportamentali. Le sorveglianze Passi e Passi d'Argento: oltre 10 anni di raccolta dati sui fattori di rischio comportamentali	143
4.7	Diritto all'oblio oncologico	168
	Consiglio Direttivo Nazionale AIOM 2021-2023	173
	Consiglio Direttivo AIRTUM	173
	Consiglio di Amministrazione Fondazione AIOM 2021-2023	174
	Consiglio Direttivo ONS	174
	Gruppo Tecnico Nazionale PASSI e PASSI d'Argento	175
	Consiglio Direttivo SIAPEC-IAP	176

Presentazione dei Gruppi di Lavoro

AIOM

Saverio Cinieri

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

Francesco Perrone

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

Massimo Di Maio

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

Antonio Russo

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

Giuseppe Altavilla

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

Paolo A. Ascierto

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

Giovanni Bernardo

Oncologia Medica, Istituto Clinico Città di Pavia (Gruppo San Donato)

Paolo Bironzo

Dipartimento di Oncologia – Università degli Studi di Torino

Sergio Bracarda

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

Sabrina Chiara Cecere

UOC Oncologia Clinica Sperimentale Uro-Ginecologica – Istituto Nazionale Tumori IRCCS – Fondazione Pascale, Napoli

Alessandro Comandone

SC di Oncologia – ASL Città di Torino

Ferdinando De Vita

Dipartimento di Medicina di Precisione, UOC di Oncologia Medica – Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli”, Napoli

Stefania Gori

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

Federica Grosso

SSD Mesotelioma – ASO SS Antonio e Biagio, Alessandria

Maria Teresa Ionta

Gruppo di Lavoro AIOM – AIRTUM – Fondazione AIOM – ONS – PASSI e PASSI D’Argento – SIAPeC-IAP; OLP Servizio Civile Universale in Oncologia; Presidente A.S.P.A.O. ONLUS

Laura Locati

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

Giuseppe Lombardi

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

Domenica Lorusso

UO Programmazione Ricerca Clinica –
Fondazione Policlinico Universitario Agostino
Gemelli IRCCS; Unità di Ginecologia
Oncologica, Dipartimento Salute Donna,
Bambino e Sanità Pubblica – Università
Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Stefano Luminari

Università di Modena e Reggio Emilia – UOC
Ematologia, AUSL-IRCCS di Reggio Emilia

Marco Merlano

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

Sandro Pignata

UOC Oncologia Clinica Sperimentale Uro-
Ginecologica – Istituto Nazionale Tumori
IRCCS Fondazione Pascale, Napoli

Carmine Pinto

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

Giovanni Rosti

Oncologia Medica – Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo, Pavia

Giuseppe Tonini

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

AIRTUM**Fabrizio Stracci**

Università di Perugia, Sezione di Sanità
Pubblica

Gemma Gatta

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

Diego Serraino

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

Fondazione AIOM

Giordano Beretta

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

Antonella Campana

INCONTRADONNA Onlus

Angela Toss

Unità di Genetica Oncologica,
Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena

Domenico Corsi

Direttore UOC Oncologia
Ospedale San Giovanni Calibita
Fatebenefratelli Isola Tiberina Roma

Nicla La Verde

Direttore UOC Oncologia,
Ospedale Sacco – Polo Universitario Milano

Ornella Campanella

Presidente e cofondatrice
dell'Associazione nazionale aBRCAabra

Lucia Belli

Infermiera WGN Mandato 2021-2023

Daniele Farci

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

Monica Forchetta

Presidente Associazione APaIM Associazione
Pazienti Italia con Melanoma

Osservatorio Nazionale Screening (ONS)

Paola Mantellini, Patrizia Falini, Francesca Battisti, Giuseppe Gorini

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

Manuel Zorzi, Claudio Barbiellini Amidei

Registro Tumori del Veneto – Azienda Zero,
Padova

Paola Armaroli, Pamela Giubilato

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

PASSI e PASSI d'Argento

Maria Masocco

CNaPPS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Valentina Minardi

CNaPPS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Benedetta Contoli

CNaPPS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Nicoletta Bertozzi

Dipartimento di Sanità pubblica Ausl Romagna, Cesena

Stefano Campostrini

Dipartimento di economia, Università Ca' Foscari, Venezia

Giuliano Carrozzi

Dipartimento di sanità pubblica, Ausl Modena

Marco Cristofori

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

Angelo D'Argenzio

Igiene, Sicurezza Luoghi di Lavoro e OER, Regione Campania, Napoli

Amalia Maria Carmela De Luca

Asp Catanzaro, Catanzaro

Pirous Fateh-Moghadam

Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Trento

Susanna Lana

CNaPPS. Istituto Superiore di Sanità, Roma

Valentina Possenti

CNaPPS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Mauro Ramigni

Dipartimento di Prevenzione, Aulss 2 Marca Trevigiana, Treviso

Massimo Oddone Trinito

Dipartimento di Prevenzione, Asl Roma 2

Stefania Vasselli

Ministero della Salute, Roma

CNaPPS (Centro Nazionale per la Prevenzione delle malattie e la Promozione della Salute) - Istituto Superiore di Sanità, Roma2

SIAPeC-IAP

Guido Mazzoleni

Direttore Anatomia e Istologia Patologica – Azienda Sanitaria dell'Alto Adige

Anna Sapino

Direttore del Dipartimento di Scienze Mediche – Università di Torino
Direttore Scientifico Istituto di Ricerca sul Cancro FPO-IRCCS, Candiolo (TO)

Isabella Castellano

Professore Associato, Dipartimento di Scienze Mediche – Università di Torino

Matteo Fassan

Professore Ordinario, Dipartimento di Medicina – Università di Padova

Prefazione

Dopo anni di attività scientifica e medica in larga parte dedicata allo studio delle manifestazioni neoplastiche e tumorali, è per me particolarmente significativo introdurre, in qualità di Ministro della Salute, la nuova edizione de “I numeri del cancro 2022”, uno strumento prezioso per porre l’attenzione su un ambito prioritario nelle politiche sanitarie del nostro Paese.

Nato dalla collaborazione tra AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica), AIRTUM (Associazione Italiana Registri Tumori), Fondazione AIOM, ONS (Osservatorio Nazionale Screening), PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia), PASSI d’Argento e SIAPEC-IAP (Società Italiana di Anatomia Patologica e di Citologia Diagnostica), il volume costituisce un supporto di grande valore per il Servizio Sanitario Nazionale, per il Ministero della Salute e, indubbiamente, per i pazienti oncologici, ai quali, mai come adesso, è necessario offrire le pratiche migliori di prevenzione, cura e assistenza.

Come emerge dall’analisi, a seguito di decenni caratterizzati da notevoli progressi, la pandemia di Covid-19 ha determinato una battuta d’arresto nella lotta al cancro, causando in Italia, nel complesso, un forte rallentamento delle attività diagnostiche in campo oncologico, con conseguente incremento delle forme avanzate della malattia.

Questi ritardi sicuramente influiranno sull’incidenza futura delle patologie neoplastiche.

Inoltre, per quanto riguarda i fattori di rischio comportamentali, i dati raccolti durante il biennio 2020-2021 segnano un momento di accelerazione per lo più in senso peggiorativo. Si tratta di un dato che non può non destare preoccupazione se si considera che il 40% dei casi e il 50% delle morti oncologiche possono essere evitati intervenendo su fattori di rischio prevenibili, soprattutto sugli stili di vita.

Alla luce di questo scenario, è quanto mai urgente puntare sul tempestivo ripristino dei programmi di screening e di tutte quelle iniziative essenziali per fronteggiare una delle sfide principali per la salute globale.

Ritengo fondamentale che i malati rimasti indietro in questi anni di pandemia e tutti i cittadini, a prescindere dalle condizioni socio-economiche e dal luogo in cui abitano, possano accedere ad una sanità territoriale più efficiente, più forte e più equa. È questo un impegno che considero indifferibile e verso il quale mi assumo personalmente la massima responsabilità.

prof. Orazio Schillaci

Ministro della Salute

Introduzione

In questa dodicesima edizione dei “Numeri del cancro in Italia” tornano i dati aggiornati di incidenza dei tumori, un’importante misura epidemiologica assente nella scorsa edizione. La pandemia da COVID-19 ha, infatti, aumentato le difficoltà di produrre stime sulle incidenze delle neoplasie, insieme a numerosi cambiamenti nella pratica medica dovuti ai tentativi di arginare la pandemia. Anche la raccolta dei dati da parte di molti registri tumori di popolazione ha subito rallentamenti e disfunzioni, mentre solo pochi registri hanno potuto aggiornare i dati delle nuove incidenze neoplastiche.

La riorganizzazione sanitaria e il blocco delle attività, volti a limitare la diffusione della pandemia da COVID-19, hanno avuto un forte impatto sulle nuove diagnosi di tumore in generale in tutto il mondo e, in particolare, in quelle oggetto di screening. I sistemi sanitari hanno risposto alla pandemia cercando di riorganizzare e adattare l’allocazione delle risorse sanitarie, il personale e le infrastrutture per ridurre al minimo il rischio di esposizione dei pazienti, soprattutto in campo oncologico. Come conseguenza, un calo delle diagnosi di tumore si è osservato, nella prima fase pandemica, per quasi tutte le sedi tumorali e in tutti i Paesi.

In Italia, la pandemia ha causato un aumento della mortalità dei pazienti oncologici, soprattutto nei maschi, in età avanzata, in quelli con tumore diagnosticato da meno di 2 anni, o con tumori ematologici. La pandemia ha anche determinato, nel 2020, un calo delle nuove diagnosi, in parte legato all’interruzione degli screening oncologici, in parte al rallentamento delle attività diagnostiche. Per molte sedi tumorali, questi rallentamenti e interruzioni di attività hanno causato uno shift da forme precoci verso quelle più avanzate, anche se con una forte variabilità geografica, correlata alla diversa attitudine alla partecipazione ai programmi di prevenzione secondaria e alla capacità di “recupero” del sistema sanitario.

La stima del numero di nuovi casi di tumore nel 2022, in Italia, è stata effettuata partendo dai dati puntuali della International Agency for Research on Cancer (IARC, Lione) per gli anni 2020 e 2025. In questo periodo, la IARC stima che, in Italia, il numero complessivo di nuove diagnosi (esclusi i tumori della cute non melanoma) passi, negli uomini, da 199.500 a 213.800 e, nelle donne, cresca da 183.200 a 189.500. Nel 2022 in Italia, saranno 390.700 le nuove diagnosi di tutti i tumori (205.000 negli uomini e 185.700 nelle donne). Erano 376.600 (194.700 negli uomini e 181.900 nelle donne) nel 2020.

L'aumento a 390.700 del numero assoluto dei casi nel 2022 pone interrogativi per i quali attualmente non ci sono risposte esaurienti. Queste stime per l'Italia per il 2022 sembrano indicare un aumento del numero assoluto dei tumori, in gran parte legato all'invecchiamento della popolazione, in apparente contrasto con l'andamento decrescente dei tassi di incidenza osservato dopo aggiustamento per età. Una osservazione che invita sempre di più a rafforzare le azioni per contrastare il ritardo diagnostico e per favorire la prevenzione secondaria e soprattutto primaria, tramite il controllo dei fattori di rischio a partire dal fumo di tabacco, dall'obesità, dalla scarsa attività fisica, dall'abuso di bevande alcoliche e dalla necessità di favorire le vaccinazioni contro le infezioni note per causare il cancro.

I dati PASSI sugli stili di vita confermano la non ottimale aderenza dei cittadini ad uno stile di vita sano. Dall'analisi delle serie storiche dei fattori di rischio comportamentali emerge che non ci sono stati grandi miglioramenti negli ultimi 15 anni e, ad eccezione della prevalenza di fumo di sigaretta che continua la sua lenta riduzione da oltre un trentennio, il consumo di alcol a rischio, la sedentarietà e l'eccesso ponderale, complessivamente, peggiorano o restano stabili. Non solo. In questo scenario, i dati raccolti in piena pandemia da COVID-19, durante il biennio 2020-2021, segnano un momento di accelerazione di questi trend per lo più in senso peggiorativo. L'impatto della pandemia sugli stili di vita è più visibile nel 2020 e sembra, in parte, rientrare nel 2021. Ma gli sforzi per sensibilizzare i cittadini sull'importanza della prevenzione primaria non devono fermarsi.

Nel 2021 si è osservato, inoltre, un ritorno ai dati pre-pandemici anche per quanto riguarda la copertura dei programmi di screening. L'emergenza sanitaria, però, ha messo in risalto ancora di più le fragilità di questi programmi, già evidenti in epoca pre-pandemica. L'obiettivo non è recuperare i ritardi indotti dalla pandemia, ma ottenere livelli di copertura ottimali che, in alcune aree del Paese e per alcuni programmi, non si sono raggiunti nemmeno prima dell'emergenza causata dal virus. Perché più i livelli di copertura saranno elevati, maggiore sarà la nostra capacità di fare diagnosi precoce.

Importante anche l'aggiornamento al 2021 dell'indagine curata dai segretari del Gruppo Italiano di Patologia Mammaria (GIPAM) e del Gruppo di Studio di Patologia dell'Apparato Digerente (GIPAD) della Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia (SIAPeC), per descrivere l'impatto dell'infezione da SARS-CoV-2 sui trattamenti chirurgici dei tumori della mammella e del colon-retto. I risultati di questa indagine aggiornata fanno emergere, in generale e per entrambi i tumori, un aumento dei casi operati nel 2021 rispetto al 2020 e un aumento della percentuale dei tumori pTis (cioè in stadio iniziale) nel 2021 rispetto agli anni precedenti, sia nella mammella che nel colon-retto, a conferma di una ripresa dell'attività di screening oncologici. Va inoltre segnalato un aumento in entrambi i tumori delle categorie N0 e N1a, verosimile indicatore di una presa in carico più precoce dei tumori diagnosticati.

Un capitolo del libro è dedicato alle strategie da implementare, a livello nazionale e internazionale, per un mondo "HPV free". Durante l'emergenza sanitaria da COVID-19, si è assistito alla riduzione o sospensione delle attività vaccinali. In particolare, nel nostro Paese, le coperture vaccinali (ciclo completo) anti-HPV nel 2020, sia per le femmine che per i maschi, mostrano un significativo calo rispetto al 2019. La vaccinazione anti-

HPV costituisce il primo pilastro della “Call for action” dell’Organizzazione Mondiale della Sanità per l’eliminazione del cancro alla cervice uterina. L’obiettivo dell’OMS è “un mondo libero dal cancro cervicale entro il 2030”. La strategia globale per eliminare questa neoplasia, proposta dall’OMS, prevede che tutti i Paesi lavorino per raggiungere un’incidenza del tumore inferiore a 4 casi annui ogni 100.000 donne. E, per ottenerla, è necessario arrivare al 90% della copertura per la vaccinazione anti-HPV.

In questo volume abbiamo inoltre approfondito, nel capitolo a firma del prof. Paolo Vineis dell’Imperial College di Londra, gli aspetti relativi al rapporto tra inquinamento ambientale e cancro, ponendo il problema nella più ampia prospettiva della crisi ambientale e del cambiamento climatico.

Il continuo aggiornamento e monitoraggio dell’epidemiologia oncologica in Italia permette di valutare l’impatto delle strategie di prevenzione dei tumori e dei sistemi diagnostico-terapeutici nazionali. I numeri e gli andamenti della patologia neoplastica riportati in questo volume possono diventare un riferimento in sanità pubblica in merito a scelte e programmazioni future, che dovranno tener conto della necessità di investimenti importanti in termini di prevenzione primaria, per ridurre il rischio di ammalarsi di tumore.

Il cancro è, infatti, la patologia cronica potenzialmente più prevenibile ed oggi anche più “curabile” rispetto al passato. Un sincero ringraziamento a quanti hanno contribuito alla realizzazione di questa dodicesima edizione del volume “I numeri del cancro in Italia”, agli operatori dei Registri Tumori, agli anatomo-patologi, agli oncologi, all’Osservatorio Nazionale Screening, all’Istituto Superiore di Sanità e a tutti gli operatori sanitari che ogni giorno sono impegnati nell’offrire assistenza e cura ai pazienti oncologici.

Saverio Cinieri

Presidente AIOM

Giordano Beretta

Presidente Fondazione AIOM

Fabrizio Stracci

Presidente AIRTUM

Paola Mantellini

Direttrice Osservatorio Nazionale Screening

Maria Masocco

Responsabile PASSI e PASSI D’Argento, ISS

Anna Sapino

Presidente SIAPEC-IAP

Diego Serraino

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

Key points

Massimo Di Maio¹, Diego Serraino²

¹Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino - AO Ordine Mauriziano, Torino - massimo.dimaio@unito.it

²Diego Serraino, SOC Epidemiologia Oncologica, Centro di Riferimento Oncologico, IRCCS, Aviano - serrainod@cro.it

Incidenza

I nuovi casi stimati di tumore (ad eccezione dei tumori della cute diversi dal melanoma) nel 2022 saranno 390.700. Nel dettaglio, la stima è di 205.000 nuovi casi negli uomini (a fronte dei 199.500 casi diagnosticati nel 2020, con un aumento stimato dell'1,4%), e di 185.700 nuovi casi nelle donne (a fronte dei 183.200 casi diagnosticati nel 2020, con un aumento stimato dello 0,7%).

In ordine decrescente di incidenza stimata nella popolazione complessiva, i tumori più frequenti sono il tumore della mammella (55.700 nuovi casi, con un incremento dello 0,5% rispetto al 2020), il tumore del colon-retto (48.100 nuovi casi, +1,5% negli uomini e +1,6% nelle donne), il tumore del polmone (43.900 nuovi casi, +1,6% negli uomini e +3,6% nelle donne), il tumore della prostata (40.500 nuovi casi, +1,5%) e il tumore della vescica (29.200 nuovi casi, +1,7% negli uomini e +1,0% nelle donne).

Negli uomini, in ordine decrescente di incidenza stimata, i tumori più frequenti sono il tumore della prostata (40.500 casi), il tumore del polmone (29.300), il tumore del colon-retto (26.000), il tumore della vescica (23.300) e il tumore dello stomaco (8.800).

Nelle donne, in ordine decrescente di incidenza stimata, i tumori più frequenti sono il tumore della mammella (55.700 casi), il tumore del colon-retto (22.100), il tumore del polmone (14.600), il tumore dell'endometrio (10.200) e il tumore della tiroide (8.700).

Prevalenza e guarigione

A fronte dei 2 milioni e mezzo di cittadini italiani viventi nel 2006 con una pregressa diagnosi di tumore, si è passati a circa 3,6 milioni nel 2020, pari al 5,7% della popolazione italiana.

L'aumento è stato particolarmente marcato per coloro che vivono da oltre 10 o 15 anni dalla diagnosi. Nel 2020, circa 2,4 milioni, il 65% del totale e il 3,8% della popolazione, hanno avuto una diagnosi da più di 5 anni, mentre 1,4 milioni di persone, pari al 39% del totale, hanno ricevuto la diagnosi da oltre 10 anni.

Tra le persone che vivono dopo una diagnosi di tumori, il 53% erano donne, cioè il 6,0% della intera popolazione femminile italiana e il 47% uomini (cioè il 5,6% della popolazione maschile).

Negli uomini, la malattia oncologica a più alta prevalenza è risultata il tumore della prostata (563.960 casi), seguito dai tumori del colon-retto (280.277) e della vescica (255.015). Questi tre tipi di tumore rappresentavano circa il 65% del totale tra gli uomini.

Il tumore della mammella era, invece, la patologia neoplastica a più alta prevalenza tra le donne (834.154 casi, il 43% del totale). Le altre sedi ad alta prevalenza erano il colon retto (233.245), la tiroide (166.914) e l'endometrio (corpo dell'utero, 122.553 casi).

COVID-19 e tumori

Fattori biologici (immunodepressione correlata a trattamenti antitumorali) e non biologici (la maggior parte delle persone con cancro ha bisogno di interfacciarsi con le istituzioni sanitarie) possono esporre le persone con malattie oncologiche a un rischio più elevato di infezione SARS-CoV-2 e, di conseguenza, a un rischio maggiore di malattia e morte da COVID-19.

Diverse indagini cliniche condotte nel corso delle prime ondate di infezione avevano evidenziato che i pazienti oncologici con infezione da SARS-CoV-2 presentano un rischio particolarmente elevato di eventi avversi.

In Italia, vari studi hanno mostrato che le persone con tumore hanno avuto maggiore probabilità di essere testate rispetto alla popolazione generale e il rischio di infezione era simile alla popolazione generale o addirittura più basso come in Friuli Venezia Giulia.

Il rischio di morte dei pazienti oncologici con infezione da SARS-CoV-2 in base allo stato vaccinale è stato scarsamente studiato a livello di popolazione generale. In uno studio presentato in questo volume, il rischio di morte tra le persone con storia di cancro e di positività all'infezione da SARS-CoV-2 residenti in Friuli-Venezia Giulia e nella provincia di Reggio Emilia è risultato di 2-3 volte superiore tra quelle non vaccinate rispetto alle vaccinate. I risultati di questo studio indicano come la vaccinazione contro l'infezione da SARS-CoV-2 sia uno strumento necessario da includere nel complesso delle terapie oncologiche finalizzato alla riduzione del rischio di morte.

Per quanto riguarda il rischio di essere ospedalizzati e di morire a causa dell'infezione, lo studio condotto in Veneto ha confermato che i pazienti oncologici avevano maggiori possibilità di essere ricoverati in ospedale (56,6% vs 34,4%) e di morire (147% vs 4,5%) per Covid-19 rispetto alla popolazione generale. Risultati simili sono stati osservati in uno studio condotto a Reggio Emilia, che ha confermato un rischio più elevato nei pazienti oncologici di essere ricoverati e di morire rispetto alla popolazione generale soprattutto in presenza di metastasi e nei tumori diagnosticati nei 2 anni precedenti l'infezione.

Nel complesso, in Italia, la pandemia ha causato un aumento della mortalità dei pazienti oncologici, soprattutto nei maschi, in età avanzata, con tumore diagnosticato da meno di 2 anni e nei tumori ematologici. La pandemia ha causato, nel 2020, anche un calo delle nuove diagnosi, in parte legato all'interruzione degli screening oncologici, in parte al rallentamento delle attività diagnostiche.

Per molte sedi tumorali questi rallentamenti/interruzioni di attività hanno causato uno shift da forme precoci verso forme più avanzate, anche se con una forte variabilità geografica, correlata alla diversa attitudine alla partecipazione ai programmi di screening e alla capacità di "recupero" del sistema sanitario.

È stata aggiornata al 2021 un'indagine curata dai segretari del Gruppo Italiano di Patologia Mammaria (GIPAM) e del Gruppo di Studio di Patologia dell'Apparato Digerente (GIPAD) della Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia (SIAPeC), allo scopo di descrivere l'impatto dell'infezione da SARS-CoV-2 sui trattamenti chirurgici dei tumori della mammella e del colon-retto. Hanno partecipato a questa nuova indagine 10 anatomie patologiche per i tumori della mammella e 12 anatomie patologiche per i tumori del colon-retto. I risultati di questa indagine aggiornata fanno emergere, in generale e per entrambi i tumori, un aumento dei casi operati nel 2021 rispetto al 2020 e un aumento della percentuale dei tumori pTis nel 2021 rispetto agli anni precedenti, sia nella mammella che nel colon retto, a conferma di una ripresa dell'attività di screening oncologici. Va inoltre segnalato un aumento in entrambi i tumori delle categorie N0 e N1a, verosimile indicatore di una presa in carico più precoce dei tumori diagnosticati.

Screening

Screening mammografico: Il valore medio italiano della proporzione di donne che hanno eseguito la mammografia rispetto a quelle aventi diritto, che nel 2020 si era attestato al 30%, nel 2021 ritorna in linea (46,3%) con i valori di copertura del periodo 2018-2019. I livelli di copertura sono differenti tra le macro aree, con un evidente gradiente Nord-Sud. Al Nord i valori di copertura, stabili intorno al 61% nel biennio 2018-2019, si sono ridotti drasticamente al 40% nel 2020 per poi ritornare, nel 2021, ai valori pre-pandemici. I valori di copertura della macro area Centro nel periodo 2018-2019 si attestavano intorno al 50%, per ridursi al 38% nel 2020 e ripositionarsi quindi intorno al 48% nel 2021. I valori di copertura nell'area Sud e Isole sono sempre stati decisamente inferiori alle altre due aree (intorno al 20-21%), con un sensibile peggioramento nel 2020 (12%) e un recupero al 23,2% nel 2021.

Screening colo-rettale: Il livello di copertura dello screening coloretale è decisamente inferiore ai valori registrati per lo screening mammografico, sia per macro area geografica che complessivamente per l'Italia. In epoca pre-pandemica, la proporzione complessiva di soggetti che hanno eseguito un test di screening sul totale degli aventi diritto si attestava intorno al 30%, per ridursi al 17% nel 2020 e risalire al 30% nel 2021. L'andamento per macro area è analogo allo screening mammografico, con forti disomogeneità tra macro aree: i maggiori livelli di copertura si registrano al Nord e i più bassi al Sud e Isole; per tutte e tre le macro aree vi è stato un vistoso peggioramento nel 2020. Analizzando il Nord nel biennio 2018-2019 l'indicatore di copertura si collocava intorno al 43-42%, calava al 24% nel 2020 con un recupero e addirittura un lieve miglioramento (45%) rispetto alla fase pre-pandemica nel 2021. Al Centro il livello di copertura pre-pandemico era intorno al 34-33% e calava di 10 punti percentuali nel 2020, mentre nel 2021 si è osservato un recupero che non ha raggiunto però il livello pre-pandemico. Al Sud e Isole, nel 2018-2019, si partiva già fortemente svantaggiati con livelli di copertura molto bassi, non superando il 13%; nel 2020 si è registrato un valore del 4,5% e nel 2021 vi è stato un recupero, fino al 10,4%.

Screening cervicale: Lo screening cervicale mostra proporzioni pre-pandemiche di esecuzione del test intorno al 38-39% delle donne aventi diritto, un calo al 23% nel 2020 e un livello di copertura del 35% nel 2021. In epoca pre-pandemica nel Nord e Centro i valori dell'indicatore di copertura erano molto simili, ponendosi a seconda dell'area e dell'anno tra il 44% e il 48%. Nel 2020 entrambe le aree hanno registrato una riduzione della copertura che è stata decisamente più marcata per il Nord (25%) e meno per il Centro (38%) e con una ripresa nel 2021 al 41% al Nord e al 44% al Centro. Come per lo screening mammografico e coloretale, Sud e Isole esprimono valori inferiori anche se è bene sottolineare che negli anni precedenti la pandemia si è comunque osservato un progressivo miglioramento raggiungendo, nel 2019, il 26% di copertura. Purtroppo nel 2020 la copertura si è ridotta di 13 punti percentuali per poi recuperare nel 2021, attestandosi al 22%.

Fattori di rischio individuali

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

Nel 2021 in Italia il 24% dei 18-69enni fuma e il 16% è un ex-fumatore. Fra i fumatori uno su 4 (22%) consuma più di un pacchetto di sigarette al giorno. L'abitudine tabagica è più frequente fra gli uomini rispetto alle donne, fra i più giovani, fra i residenti nel Centro-Sud ed è anche fortemente associata allo svantaggio sociale essendo più frequente fra le persone con molte difficoltà economiche o meno istruite. Negli ultimi anni la percentuale di fumatori si è comunque ridotta, lentamente ma significativamente, seguendo il trend in discesa che si osserva da almeno trenta anni. Fra il 2008 e il 2021 la quota di fumatori scende di circa 6 punti percentuali, dal 30% al 24%.

Nel 2021, in Italia 6 persone su 10 fra gli adulti, 18-69enni, dichiara di aver consumato alcol nei 30 giorni precedenti l'intervista, ma quasi 1 persona su 6, ovvero il 16% ne fa un consumo a "maggior rischio" per la salute, per quantità e/o modalità di assunzione: l'8% per consumi episodici eccessivi, binge drinking (5 o più Unità Alcoliche - UA in una unica occasione per gli uomini e 4 o più UA per le donne), l'8% per consumo alcolico esclusivamente/prevalentemente fuori pasto e il 2% per un consumo abituale elevato (3 o più UA medie giornaliere per gli uomini e 2 o più UA per le donne). Il consumo di alcol a "maggior rischio" per la salute è caratterizzato da una maggiore frequenza fra gli uomini, fra i giovanissimi di 18-24 anni (fra i quali arriva a coinvolgere ben il 27%) e fra i residenti del Nord. Inoltre, diversamente dagli altri fattori di rischio comportamentali, si caratterizza per essere più frequente fra le classi sociali più abbienti, senza difficoltà economiche e/o con livelli di istruzione elevati, riflettendo in parte la cultura del bere delle terre dei vini del Nord e in particolare del Nord Est del Paese.

Secondo i livelli di attività fisica raccomandati dall'OMS nel 2021 il 45% della popolazione adulta in Italia può essere classificata come "fisicamente attiva", il 24% "parzialmente attiva", ma il 31% è "sedentaria". La sedentarietà è più frequente fra le donne (36% vs 27% fra gli uomini), aumenta con l'età (26% fra 18-34enni vs 35% fra i 50-69enni), disegna un chiaro gradiente geografico a sfavore delle regioni del Meridione (43% nelle regioni meridionali vs 19% nel Nord) e un gradiente sociale a svantaggio delle persone con maggiori difficoltà economiche (fra i quali raggiunge il 45%) o basso livello di istruzione. La sedentarietà è aumentata significativamente e costantemente passando dal 23% del 2008 al 31% nel 2021. L'aumento ha coinvolto tutti i gruppi della popolazione. La sedentarietà è aumentata in egual misura sia fra gli uomini che fra le donne, in tutte le classi di età ma più velocemente fra i più giovani; è aumentata ovunque nel Paese ma in particolar modo nel Meridione ampliando il gradiente geografico fra Nord e Sud del Paese; infine è aumentata anche fra i più o meno abbienti ma più velocemente fra le persone con maggiori difficoltà economiche.

I dati riferiti di peso e altezza portano a stimare nel 2021 che più di 4 adulti su 10 sono in eccesso ponderale, ovvero il 33% è in sovrappeso e il 10% è obeso. L'obesità è poco più frequente fra gli uomini (11% vs 10% fra le donne), aumenta significativamente con l'età (6% fra 18-34anni, 10% fra 35-49 anni e 13% fra 50-69anni) e coinvolge particolarmente le persone con svantaggio sociale (16% fra persone con molte difficoltà economiche vs 8% fra chi non ne ha). Storicamente più frequente nel Sud del Paese il gradiente geografico dell'obesità sembra ridursi proprio nel periodo pandemico come conseguenza di un aumento nelle regioni settentrionali e una riduzione in quelle centro-meridionali.

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

1 Aspetti generali

1.1 Si scrive cancro, si legge malattie neoplastiche

Diego Serraino¹, Lucia Fratino², Massimo Di Maio³

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

²SOC Oncologia Medica e dei Tumori Immuno Correlati, Centro di Riferimento Oncologico, IRCCS, Aviano – lfratino@cro.it

³Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino, AO Ordine Mauriziano, Torino – massimo.dimaio@unito.it

La teoria prevalente negli ultimi decenni, formulata alla metà del secolo scorso, interpreta il cancro come un *insieme di circa 200 malattie* diverse (“malattie neoplastiche”) 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. Lo studio dell’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, come hanno confermato i notevoli progressi ottenuti negli ultimi anni grazie all’identificazione di numerosi bersagli molecolari e alla disponibilità, in una crescente percentuale di casi, di farmaci diretti contro quei bersagli. La proliferazione (divisione cellulare) è un processo fisiologico che ha luogo in quasi tutti i tessuti e in innumerevoli circostanze frutto di un persistente equilibrio tra proliferazione e morte cellulare programmata (apoptosi). Le mutazioni nel DNA che conducono alle malattie neoplastiche portano alla distruzione di questi processi ordinati: questo dà luogo a una divisione cellulare incontrollata ed eventi a cascata in grado di evadere i meccanismi fisiologici di controllo replicativo, fino alla formazione del tumore.

Anche se in alcuni casi una singola mutazione o alterazione molecolare è considerata “dominante” per la biologia del tumore, di regola l’evento *cancro/malattia neoplastica* 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. Tuttavia, quando questa

capacità viene meno, la cellula sana subisce, attraverso varie tappe, la trasformazione in *cellula tumorale*. Sono necessarie quindi sia l'attivazione abnorme dei geni che normalmente promuovono la crescita (*oncogeni*), sia l'inattivazione dei geni che inibiscono la crescita (*geni oncosoppressori*) (Fig. 1). La *cancerogenesi*, quindi, è un processo complesso che richiede mediamente molto tempo: 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). Ulteriori fattori intervengono per favorire la "Progressione" della malattia facendo sì che, nella maggior parte dei processi di cancerogenesi, questi processi richiedano diversi anni. Tra i meccanismi essenziali per la crescita tumorale, il cosiddetto *microambiente* (cioè tutto ciò che si trova intorno alle cellule tumorali) svolge un ruolo particolarmente importante, attraverso l'azione di cellule favorevoli e fattori di crescita da un lato e cellule che *mangiano o uccidono* la cellula tumorale dall'altro.

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

Da una parte, i progressi degli anni recenti hanno dimostrato quanto possa essere efficace la strategia terapeutica basata sull'identificazione di un bersaglio molecolare e sull'impiego di un farmaco "mirato" contro quel bersaglio.

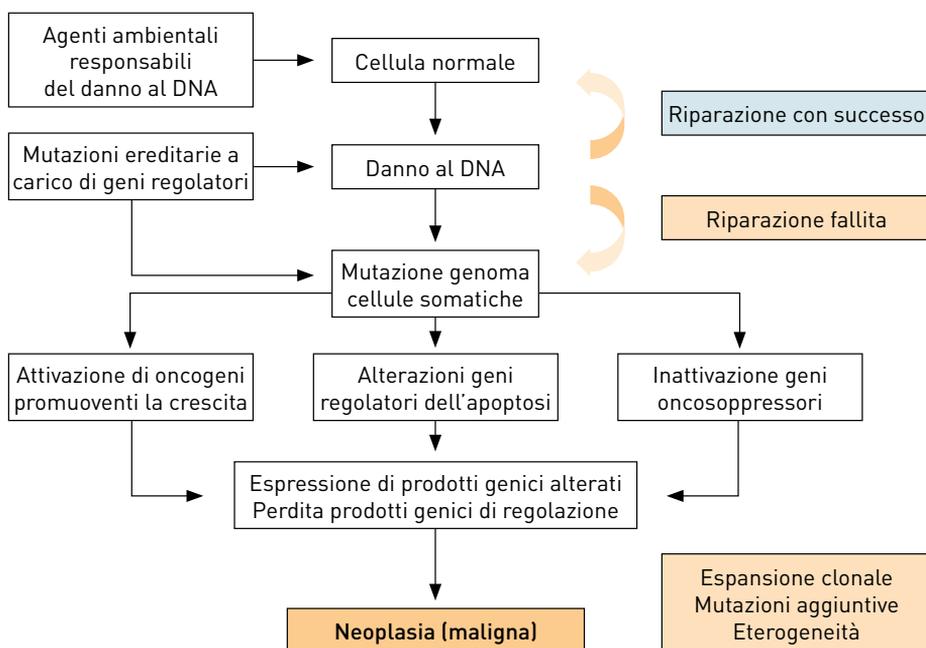


FIGURA 1. Le vie della cancerogenesi

Naturalmente, l'analisi delle caratteristiche molecolari presuppone la disponibilità di un pezzo di tessuto tumorale: questo è uno dei motivi dell'importanza di eseguire una biopsia. Fino a pochi anni fa, infatti, la biopsia serviva solo per consentire al patologo di analizzare l'aspetto delle cellule al microscopio, e stabilire da quale organo avessero origine. Oggi, invece, il tessuto è indispensabile anche per poter eseguire i test molecolari necessari alla caratterizzazione del tumore e alla scelta del trattamento più appropriato. Negli ultimi tempi, si stanno sviluppando tecniche basate sulla possibilità di ricercare le caratteristiche molecolari su un semplice prelievo di sangue invece che sul tessuto tumorale, grazie al fatto che il tumore rilascia in circolo alcune cellule o alcuni pezzi del suo DNA. È probabile che nei prossimi anni assisteremo a importanti progressi in questo campo.

Oggi sappiamo che i tumori, anche quando apparentemente hanno lo stesso "nome", possono essere molto diversi tra loro: anni fa, ad esempio, tutti i tumori del polmone erano trattati alla stessa maniera, con la chemioterapia "uguale per tutti". Oggi invece il trattamento di un caso può essere molto diverso da un altro, anche se clinicamente si presentano alla stessa maniera, proprio in funzione della presenza di una particolare caratteristica molecolare.

L'altro aspetto importante è che le cellule tumorali, proprio grazie alle mutazioni che si accumulano nel corso della loro proliferazione, sono in grado di sviluppare resistenza anche nei confronti dei trattamenti che inizialmente funzionano. Può capitare quindi che, dopo mesi o anni di controllo di malattia, ci sia bisogno di cambiare trattamento perché i farmaci utilizzati fino a quel momento non sono più efficaci nel contrastare la crescita del tumore. Anche questo è un campo di intensa ricerca, e anno dopo anno assistiamo alla sperimentazione, e alla successiva disponibilità in pratica clinica, di trattamenti che funzionano anche quando altri farmaci funzionano meno.

Nel 2022, possiamo dire di avere la prova che l'aumento delle conoscenze di biologia ha prodotto innovazioni fondamentali anche da un punto di vista terapeutico, e possiamo essere ottimisti sul fatto che nei prossimi anni, grazie alla ricerca, assisteremo ad ulteriori progressi clinici.

1.2 Fattori di rischio

Diego Serraino¹

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

Come descritto in precedenza, la trasformazione di una cellula normale in cellula neoplastica è un processo biologico di lunga durata che si realizza per un progressivo accumulo di anomalie genetiche, funzionali e morfologiche causate da molteplici agenti. È del 1981 la prima indagine epidemiologica sistematica¹ che ha quantificato il rischio neoplastico attribuibile a varie tipologie di fattori di rischio. Lo studio ha messo in evidenza l'importanza della ricerca epidemiologica nel chiarire le cause dei tumori, quale strumento indispensabile di conoscenza per implementare efficaci campagne di prevenzione primaria. In linea generale, *le cause note* delle alterazioni del

DNA nella genesi del cancro sono legate agli stili di vita, a esposizioni ambientali o ad agenti infettivi, a mutazioni genetiche non ereditarie *casuali* (i.e. “sporadiche”) o, meno frequentemente, ereditarie. Un sostanziale contributo alla identificazione e alla quantificazione del ruolo eziologico dei vari fattori di rischio è offerto dalla Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) con sede a Lione, Francia. La IARC, agenzia della Organizzazione Mondiale della Sanità specializzata nella lotta ai tumori, aggiorna continuamente l’elenco delle sostanze cancerogene per l’uomo, distinguendo vari livelli di cancerogenicità.

La classificazione degli agenti cancerogeni, considerati nelle monografie IARC in base al rischio per l’uomo, è riportata in Tabella 1². Sono considerate sostanze con evidenza di potere cancerogeno quelle per le quali è stata stabilita una relazione causale tra sostanza cancerogena e cancro (Gruppo 1), mentre nel Gruppo 2A sono incluse le sostanze considerate probabili cancerogeni per l’uomo (Tab. 1).

Tra i cancerogeni, il fumo di tabacco rappresenta indubbiamente il principale singolo fattore di rischio essendo associato all’insorgenza di circa un tumore su tre e a ben 17 tipi/sedi di tumore - oltre al tumore del polmone (Tab. 2). Mangiare sano, mantenere il giusto peso corporeo, fare regolarmente attività fisica e moderare il consumo di bevande alcoliche può notevolmente ridurre il rischio di ammalarsi di tumore - un rischio particolarmente elevato per le persone obese di sviluppare tumori (p.es, il tumore della mammella in post-menopausa, della prostata, del colon-retto, dell’ovaio, dell’endometrio, del rene e del pancreas). Alcune infezioni croniche sono la causa di circa il 10-12% dei tumori, con percentuali di rischio attribuibile che variano molto da Paese a Paese³. Tali infezioni includono vari tipi di *Papilloma virus* (carcinoma della cervice uterina e altri tumori ano-genitali), il virus di *Epstein-Barr* (alcuni linfomi e tumori del cavo orale), l’*Herpes-virus 8* (sarcoma di Kaposi), l’*Helicobacter pylori* (carcinoma dello stomaco e linfoma MALT), i virus dell’*epatite B e C* (carcinoma epatocellulare). Inquinamento ambientale (in particolare quello atmosferico), radiazioni ionizzanti ed esposizione ai raggi ultravioletti si stima siano responsabili di circa il 5% dei tumori⁴.

Nel numero del 20 agosto 2022 della rivista “*Lancet*” sono stati resi noti i risultati del più grande e rappresentativo studio finora pubblicato sull’associazione tra vari fat-

Gruppo	Descrizione	Numero agenti
Gruppo 1	Cancerogeni per gli esseri umani	122
Gruppo 2A	Cancerogeni probabili per gli esseri umani	93
Gruppo 2 B	Cancerogeni possibili per gli esseri umani	319
Gruppo 3	Non classificabili come cancerogeni per gli esseri umani	501

TABELLA 1. Classificazione degli agenti considerati nelle monografie IARC 1-132 in base al rischio cancerogeno per l’uomo

		Sufficiente evidenza nell'uomo (Gruppo 1)	Limitata evidenza nell'uomo (Gruppo 2A)
Agenti chimici e composti	Formaldeide	Leucemie, nasofaringe	Cavità nasali e seni paranasali
	Benzene	Leucemie	
Agenti occupazionali	Alluminio	Polmone, vie urinarie	
	Alcool isopropilico	Cavità nasali e seni paranasali	
Metalli	Cromo	Polmone	Cavità nasali e seni paranasali
	Nichel	Polmone, cavità nasali e seni paranasali	
Polveri e fibre	Asbesto	Laringe, polmone, mesotelioma, ovaio	Colon-retto, faringe, stomaco
	Polveri di cuoio e di legno	Cavità nasali e seni paranasali	
Radiazioni	Radon 222	Polmone	Leucemia
	Radio 226 e radio 228	Osso, processo mastoide, seni paranasali	
Agenti biologici	Virus Epstein-Barr	Linfomi, nasofaringe	Carcinoma linfoepiteliale, stomaco
	Virus epatite B, C	Carcinoma epatocellulare	Colangiocarcinoma
	HV8	Sarcoma di Kaposi e linfoma non-Hodgkin	
	Papilloma virus 16, 18, 31, 33,35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Cervice	
	Helicobacter pylori	Linfoma, stomaco	
	HIV-1	Ano, cervice, occhio (congiuntiva), linfoma di Hodgkin, sarcoma di Kaposi, linfoma non-Hodgkin	Fegato, pene, pelle (non melanoma), vagina, vulva
Abitudini personali	Alcol	Mammella, colon-retto, laringe, fegato, esofago, cavità orale, faringe	Pancreas
	Fumo di tabacco	Leucemia mieloide, cervice, colon-retto, rene, laringe, fegato, polmone, cavità nasali e seni paranasali, esofago, cavo orale, ovaio, pancreas, faringe, stomaco, uretere, vescica; in figli di fumatori: epatoblastoma	Mammella; in figli di fumatori: leucemia
Farmaci	Ciclosporine	Linfomi non-Hodgkin, cute, altre sedi	
	Estrogeni in menopausa	Endometrio, ovaio	Mammella
	Contraccettivi con estrogeni e progesterone	Mammella, cervice, fegato	
	Estrogeni e progesterone in menopausa	Mammella, endometrio	

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

(Modificata da: Cogliano VJ, Baan R, Straif K, et al. Preventable exposures associated with human cancers. J Natl Cancer Inst 2011; 103 [24]:1827-39).

Tipo di tumore	Percentuale di morti evitabili (N=4.450.000 morti prevenibili nel mondo nel 2019)		
	Uomini (N=2.870.000) %	Donne (N=1.580.000) %	Tutti (N=4.450.000) %
Polmone, trachea, bronchi	42,2	27,2	36,9
Colon e retto	13,3	15,8	14,2
Esofago	9,7	3,8	7,6
Cervice uterina	NA	17,9	6,3
Fegato	6,6	4,1	5,7
Stomaco	6,6	2,5	5,2
Mammella	0,1	11,0	4,0
Pancreas	3,5	4,6	3,9
Labbro e cavo orale	3,3	1,9	2,8
Vescica	2,8	0,8	2,1
Laringe	2,8	0,4	2,0
Leucemia	2,0	1,7	1,9
Altri tumori della faringe	2,2	0,4	1,6
Rene	1,3	1,1	1,3
Utero	NA	2,3	0,8
Nasofaringe	1,1	0,2	0,8
Prostata	1,0	NA	0,7
Ovaio	NA	1,7	0,6
Mesotelioma	0,7	0,4	0,6
Cistifellea e dotti biliari	0,2	1,3	0,6
Linfoma non-Hodgkin	0,3	0,4	0,3
Mieloma multiplo	0,1	0,3	0,2
Tiroide	0,1	0,2	0,1

TABELLA 3. Morti per tumore attribuibili a fattori di rischio evitabili nel mondo nel 2019; quota percentuale di morti evitabili sul totale delle morti per tumore evitabili

GBD 2022. NA =non applicabile

tori di rischio e mortalità per tumori⁵. Usando stime delle morti per tumori in più di 200 Paesi, i ricercatori del “Global Burden of Disease Study 2019 (GBD Study)” hanno stimato che, nel 2019 nel mondo, i vari fattori di rischio evitabili siano responsabili di 4.450.000 morti per cancro. Questa stima in valore assoluto corrisponde al 44,4% di tutte le morti per cancro documentate nel mondo nel 2019 (il 50,6% delle morti per cancro negli uomini e il 36,3% delle morti per cancro nelle donne): fumo di tabacco,

consumo di bevande alcoliche e un alto indice di massa corporea (BMI – un indicatore di sovrappeso/obesità) sono risultati di gran lunga i più impattanti fattori di rischio evitabili per la mortalità oncologica nel mondo intero. Lo studio conferma e aggiorna a livello mondiale le evidenze ben note da decenni, e ribadisce alcuni concetti fondamentali per la prevenzione dei tumori: non fumare, controllare il proprio peso ed evitare - o almeno limitare - l'uso di bevande alcoliche. In aggiunta a tali principali fattori di rischio, il GBD Study evidenzia la necessità di aggiornare in studi futuri il ruolo di altri ben noti fattori di rischio quali le infezioni (quella da HPV in primis), i raggi UV, e le esposizioni ambientali e occupazionali.

Nel complesso, il 36,9% delle 4.450.000 morti oncologiche evitabili nel 2019 nel mondo sono risultate a carico del polmone, della trachea e dei bronchi; il 14,2% a carico del colon-retto; e il 18,5% a carico di esofago, stomaco e fegato (Tab. 3). Anche negli uomini, la gran maggioranza delle morti prevenibili riguarda i tumori del polmone, della trachea e dei bronchi - ben il 42,2% di tutte le morti oncologiche prevenibili - seguite dai tumori del colon-retto (13,3%) e dell'esofago (9,7%). Per le altre sedi, la percentuale delle morti prevenibili variava dal 6,6% per i tumori del fegato e dello stomaco allo 0,1% per i tumori della tiroide e del mieloma multiplo (Tab. 3). Nelle donne, il 27,2% delle morti prevenibili riguarda i tumori del polmone, della trachea e dei bronchi - seguite dai tumori della cervice uterina (17,9%), del colon-retto (15,8%) e mammella (11,0%). Per le altre sedi, la percentuale delle morti prevenibili nelle donne variava dal 4,6% per i tumori del pancreas allo 0,2% per i tumori della tiroide (Tab. 3)

Per quanto riguarda l'Italia, le stime del GBD Study indicano nel 45,2% (IC 95%: 41,5%-49,6%) la quota di morti per tumori attribuibili a fattori di rischio evitabili: si tratta di circa 81.000 morti oncologiche evitabili (sul totale delle 180.000 annuali per cancro) attraverso il controllo dei principali fattori di rischio, equivalenti a 57,8 casi/100.000 abitanti per tutti i fattori di rischio, in termini di tassi standardizzati di mortalità oncologica evitabile (Tab. 4). I fattori di rischio comportamentali e, quindi, modificabili sono ritenuti responsabili ogni anno di circa 46,1 morti evitabili di tumore ogni 100.000 abitanti: appunto fumo di tabacco, consumo di bevande alcoliche e obesità/sovrappeso. Alla sindrome metabolica vengono attribuite 13,5 morti evitabili di tumore ogni 100.000 abitanti, mentre sono 12,6 morti evitabili di tumore ogni 100.000 abitanti quelle attribuite a fattori occupazionali o ambientali (Tab. 4).

Fattori di rischio	Tasso standardizzato di mortalità evitabile
Fattori comportamentali (tabacco, alcol, obesità)	46.1/100.000/anno
Sindrome Metabolica	13.5/100.000/anno
Occupazionali e ambientali	12.6/100.000/anno
Tutti i fattori*	57.8/100.000/anno

TABELLA 4. Tassi standardizzati di mortalità oncologica evitabile in Italia nel 2019 per classe di fattori di rischio

*Il totale di tutti i fattori non corrisponde alla somma perché i tre gruppi non sono mutualmente escludibili

Vengono di seguito riassunte, a conclusione di questo contributo, le 12 principali modalità per ridurre il rischio di sviluppare un tumore incluse nel *Codice Europeo Contro il Cancro* a cura della Organizzazione Mondiale della Sanità, della IARC e della Commissione Europea:

1. Non fumare. Non consumare nessuna forma di tabacco.
2. Rendi la tua casa libera dal fumo. Sostieni le politiche che promuovono un ambiente libero dal fumo sul tuo posto di lavoro.
3. Attivati per mantenere un peso sano.
4. Svolgi attività fisica ogni giorno. Limita il tempo che trascorri seduto.
5. Segui una dieta sana: <ul style="list-style-type: none"> • Consuma molti e vari cereali integrali, legumi, frutta e verdura. • Limita i cibi ad elevato contenuto calorico (alimenti ricchi di zuccheri o grassi) ed evita le bevande zuccherate. • Evita le carni conservate; limita il consumo di carni rosse e di alimenti ad elevato contenuto di sale.
6. Se bevi alcolici di qualsiasi tipo, limitane il consumo. Per prevenire il cancro è meglio evitare di bere alcolici.
7. Evita un'eccessiva esposizione al sole, soprattutto per i bambini. Usa protezioni solari. Non usare lettini abbronzanti.
8. Osserva scrupolosamente le istruzioni in materia di salute e sicurezza sul posto di lavoro per proteggerti dall'esposizione ad agenti cancerogeni noti.
9. Accerta di non essere esposto a concentrazioni naturalmente elevate di radon presenti in casa. Fai in modo di ridurre i livelli elevati di radon.
10. Per le donne: <ul style="list-style-type: none"> • L'allattamento al seno riduce il rischio di cancro per la madre. Se puoi, allatta il tuo bambino. • La terapia ormonale sostitutiva (TOS) aumenta il rischio di alcuni tipi di cancro. Limita l'uso della TOS.
11. Assicurati che i tuoi figli partecipino ai programmi di vaccinazione contro: <ul style="list-style-type: none"> • l'epatite B (per i neonati) • il papillomavirus umano (HPV).
12. Partecipa a programmi organizzati di screening per il cancro: <ul style="list-style-type: none"> • dell'intestino (uomini e donne) • del seno (donne) • del collo dell'utero (donne).

BIBLIOGRAFIA

1. Richard Doll e Richard Peto, *Journal of the National Cancer Institute*; Volume 66, 1981, pp 1191-1308.
2. <https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/>. Consultato il 23.07.2020.
3. Plummer M. de Martel C, Vignat J et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Global Health* 2016; 4: e609-16).
4. American Association for Cancer Research: AACR Cancer Progress Report 2019. Preventing Cancer: Identifying risk factors.
5. GBD 2019 Cancer Risk Factors Collaborators. The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2022; 400:563-591.

2 Impatto della infezione da SARS-CoV-2 in oncologia

2.1 L'impatto del Covid sui pazienti con tumore

Lucia Mangone¹, Diego Serraino²

¹ Epidemiology Unit, Azienda USL – IRCCS di Reggio Emilia, Italy

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

Introduzione

L'incidenza dei tumori in Italia è monitorata dalla costante attività dei Registri Tumori¹. Ogni anno si registrano circa 376.000 nuove diagnosi di tumore maligno: mammella, colon-retto e polmone sono i tumori più frequenti nelle donne; prostata, polmone e colon-retto negli uomini. Per la maggior parte dei tumori, i tassi di incidenza sono stabili o in lieve calo: il melanoma e i tumori del pancreas sono in aumento in entrambi i sessi. Tra le donne, continua ad aumentare il tumore al polmone (in gran parte legato al fumo) e aumentano i tumori della mammella, prevalentemente per la maggior diffusione dello screening sul territorio nazionale e per l'ampliamento della fascia di età della popolazione target (da 50-69 a 45-74 anni).

Impatto della pandemia sulla mortalità nei pazienti oncologici

Nel 2020, l'avvento della pandemia da SARS-CoV2 ha profondamente cambiato la fisionomia della patologia oncologica. La prima analisi, pubblicata nel febbraio 2020², evidenziava l'impatto dell'infezione da SARS-CoV-2 sui malati di cancro in Cina. In particolare, i ricoveri in terapia intensiva e i decessi erano più elevati nei pazienti oncologici, soprattutto se il tumore era stato diagnosticato in tempi recenti (Fig. 2). Successivamente sono stati pubblicati diversi articoli sull'argomento e sull'impatto dell'infezione sulle nuove diagnosi di cancro.

In Italia, tre studi condotti in Veneto, Emilia-Romagna e Friuli Venezia Giulia³⁻⁵, hanno mostrato che una percentuale che va dal 5 al 10% dei pazienti oncologici è stata testata per Covid-19 e che il tasso di positività all'infezione era tra l'8-11% (Tab. 5). In generale, le persone con tumore, hanno avuto maggiore probabilità di essere testate rispetto alla popolazione generale (circa il 30% in più) e il rischio di infezione era simile alla popolazione generale o addirittura più basso come in Friuli Venezia Giulia (OR= 0,59; IC95% 0,57-0,62).

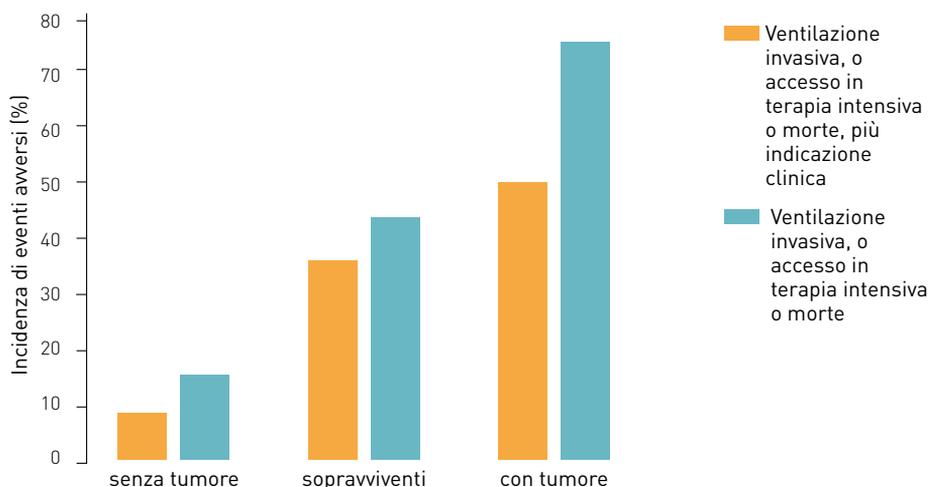


FIGURA 2. Incidenza di eventi severi nei pazienti con tumore, nei sopravvivenenti e nei pazienti senza tumore

(Liang, 2020)

	Testati per Covid-19		Positivi al Covid-19		Rischio di infezione	
	n casi	paz. con tumore	n casi	paz. con tumore	OR	95% IC
Rugge, 2020	84.246	4.789 [5.7%]	9.275	723 [7.8%]	0.97	0.89-1.06
Mangone, 2021	15.391	1.527 [5.6%]	4.541	447 [9.8%]	1.06	0.96-1.18
Serraino, 2021	263.042	26.394 [10.0%]	41.366	3.098[11.7%]	0.59	0.57-0.62

TABELLA 5. Probabilità di essere testati e di essere positivi al Covid-19

	Ospedalizzazione		Rischio di morte	
	paz. con tumore	OR (95%IC)	paz. con tumore	OR (95%IC)
Rugge, 2020	56.6% vs 34.4%		14.7% vs 4.5%	
Mangone, 2021	Dato non disponibile	1.27 (1.09-1.48)	Dato non disponibile	1.39 (1.12-1.71)
Serraino, 2021	Dato non disponibile	0.99*(0.80-1.22)	Dato non disponibile	1.63 (1.49-1.78)

TABELLA 6. Probabilità di essere ospedalizzati e di morire nei pazienti con tumore rispetto ai pazienti senza tumore

* Terapia intensiva

Per quanto riguarda il rischio di essere ospedalizzati e di morire a causa dell'infezione, lo studio condotto in Veneto³ ha confermato che i pazienti oncologici avevano maggiori possibilità di essere ricoverati in ospedale (56,6% vs 34,4%) e di morire (14,7% vs 4,5%) per Covid-19 rispetto alla popolazione generale (Tab. 6). Risultati simili sono stati osservati a Reggio Emilia⁴, che ha confermato un rischio più elevato nei pazienti oncologici di essere ricoverati (OR=1,27; IC95% 1,09-1,48), e di morire (OR=1,45; IC95% 1,12-1,89), rispetto alla popolazione generale soprattutto in presenza di metastasi e nei tumori diagnosticati nei 2 anni precedenti l'infezione. Lo studio friulano⁵ ha confermato il rischio di morte (OR=1,63; IC95% 1,49-1,78), ma non di essere ospedalizzati (in questo caso il dato è riferito solo agli accessi in terapia intensiva).

Il rischio di morte in relazione a sesso, età e sede tumorale

In generale, il rischio di morire è stato più frequente nei maschi e nelle persone anziane (Tab. 7). In questo caso, le differenze tra regioni riflettono le differenze per età della popolazione e anche la diffusione dell'infezione con la prima ondata (più grave in Emilia-Romagna e Veneto) e la seconda ondata che ha avuto un maggior impatto in Friuli Venezia Giulia. Questo spiega perché in Friuli il rischio di morire è risultato più alto sia sotto i 70 anni (OR=4,01; IC95% 2,93-5,49) che tra i 70-79 anni (OR=1,40; IC95% 1,14-1,71), mentre in Veneto il rischio è aumentato nella fascia 70-79 (OR=1,40; IC95% 1,14-1,71) e 80+ (OR=25,43; IC95% 18,98-34,73); a Reggio Emilia invece la mortalità è risultata più alta solo negli ultrasessantenni, essendo stati i soggetti più giovani "protetti" dalla elevata ospedalizzazione.

Il rischio di essere ospedalizzati e di morire è stato fortemente condizionato anche dalla sede del tumore (Tab. 8): per il tumore della mammella, in Veneto si è osservato un aumentato rischio di essere ospedalizzati e di morire (OR=3,30; IC95% 1,96-5,57), non osservato nelle altre due regioni. I pazienti con tumore della prostata non hanno sperimentato un eccesso di rischio di morire a causa dell'infezione da Covid-19. Per quanto riguarda i tumori del colon-retto, nessun rischio aumentato di essere ospedalizzati, ma un eccesso di rischio di morire è stato osservato solo in Friuli Venezia Giulia (OR=1,34; IC95% 1,10-1,65). Per il tumore del polmone, che presentava sintomi simili all'infezione da Covid-19, si è osservato un aumento del rischio solo in Veneto (OR=3,90; IC95% 1,27-11,95) mentre i tumori del tratto urinario mostravano un rischio quasi doppio di essere ospedalizzati in Veneto (OR=1,93; IC 95% 1,15-3,24) e di morire a Reggio Emilia (OR=1,92; IC95% 1,01-3,64). Infine, per quanto riguarda i

	Donne vs Uomini		<70		70-79		80+	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	95% IC	OR	95% IC
Rugge, 2020	0.44	0.36-0.54	1		1.40	1.14-1.71	25.43	18.98-34.73
Mangone, 2021	0.48	0.39-0.59	0.04	0.03-0.05	0.37	0.29-0.48	1	
Serraino, 2021			4.01	2.93-5.49	1.40	1.14-1.71	1.09	0.97-1.23

TABELLA 7. Regressione logistica multivariata dei casi positivi di morte per sesso ed età

Ospedalizzazione	Mammella		Prostata		Colon-retto		Polmone		Urinario		Ematologici	
	OR	95% IC	OR	95% IC	OR	95% IC	OR	95% IC	OR	95% IC	OR	95% IC
Rugge, 2020	2.23	1.53-3.25	1.44	0.94-2.21	1.10	0.77-1.85	2.04	0.77-5.42	1.93	1.15-3.24	2.00	1.22-3.28
Mangone, 2020	1.27	0.81-2.00	1.04	0.60-1.80	1.55	0.99-2.45	2.10	0.83-5.29	1.08	0.61-1.93	4.64*	1.97-10.95
Serraino, 2020	0.98	0.48-2.00	1.15	0.77-1.71	1.40	0.86-2.27					1.50	0.83-2.73
Morte												
Rugge, 2020	3.30	1.96-5.57	1.25	0.70-2.25	1.71	0.97-3.01	3.90	1.27-11.95	1.66	0.89-3.10	2.39	1.24-4.58
Mangone, 2021	1.02	0.56-1.83	0.89	0.46-1.74	1.14	0.58-1.93	2.35	0.84-6.61	1.92	1.01-3.64	4.58*	1.89-11.10
Serraino, 2021	0.92	0.72-1.17	1.04	0.85-1.27	1.34	1.10-1.65					1.79	1.36-2.34

TABELLA 8. Probabilità di essere ospedalizzati e di morire nei pazienti con tumore rispetto ai pazienti senza tumore, per sede tumorale

* Escluso linfomi

tumori ematologici, si conferma quanto riportato in letteratura: l'estrema vulnerabilità dei pazienti con tumori ematologici ha avuto un forte impatto sul sistema immunitario rendendo questi pazienti particolarmente fragili. Un rischio maggiore di essere ospedalizzati si è osservato sia in Veneto che a Reggio Emilia e un eccesso di rischio di morte è stato osservato sia in Veneto (OR=2,39; IC95% 1,24-4,58) che in Friuli Venezia Giulia (OR=1,79; IC95% 1,36-2,34). A Reggio Emilia il rischio di morire è risultato aumentato nei pazienti con tumori ematologici (OR=4,58; IC95% 1,89-11,10), ma non nei linfomi che presentavano un eccesso di rischio di ospedalizzazioni (OR=3,23; IC95% 1,20-8,70) non seguito da un eccesso di rischio di mortalità (OR=1,56; IC95% 0,42-5,75).

Impatto del Covid-19 sulle nuove diagnosi nel mondo

La riorganizzazione sanitaria e il blocco delle attività, volte a limitare il rischio di infezione, hanno avuto un forte impatto sulle nuove diagnosi di tumore in generale e, in particolare, dei tumori oggetto di screening. I sistemi sanitari hanno risposto alla pandemia cercando di riorganizzare e adattare l'allocazione delle risorse sanitarie, il personale e le infrastrutture per ridurre al minimo il rischio di esposizione dei pazienti, soprattutto in campo oncologico⁶. Un calo delle diagnosi di tumore si è osservato per quasi tutte le sedi tumorali e in tutti i Paesi: Regno Unito⁷, Stati Uniti⁸, Paesi Bassi⁹, Francia¹⁰, Australia¹¹, Spagna¹².

In particolare, si è registrata una riduzione di nuove diagnosi del tumore della mammella del 21% in Francia¹⁰ e del 24% in Croazia¹³. Negli USA il calo ha interessato soprattutto le giovani donne e le classi più svantaggiate¹⁴: tutto questo si è tradotto in un calo degli stadi precoci ed un aumento delle forme avanzate¹⁵.

Anche per il colon-retto, l'interruzione dello screening ha portato ad un aumento delle forme avanzate e soprattutto un aumento dei morti stimati nei prossimi anni¹⁶.

Impatto del Covid-19 sulle nuove diagnosi in Italia

In Italia, il DPCM del 9 marzo 2020 (*"Io resto a casa"*) ha chiuso tutte le attività non essenziali causando un rallentamento di molte attività diagnostiche e lo stop ai tre programmi di screening organizzati. La conseguenza è stata una forte riduzione delle diagnosi della maggior parte delle sedi tumorali. In particolare, durante il lockdown, sono diminuite le diagnosi dei tumori cutanei, del colon-retto, della prostata, della vescica e della mammella¹⁷.

Alla fine del 2020, uno studio di popolazione, condotto nella provincia di Reggio Emilia, ha mostrato l'impatto della pandemia sulle nuove diagnosi di tumore registrate nel 2020, rispetto al 2019¹⁸: quasi 700 tumori in meno (-14,2%). Le sedi che hanno registrato il calo maggiore sono state: cute non melanoma (-281 casi), prostata (-110 casi), melanoma (-53 casi), vescica (-53 casi) e colon-retto (-38 casi). Il calo tuttavia non ha mostrato lo stesso impatto negli uomini e nelle donne (Tab. 9): nei primi, il calo maggiore ha riguardato i tumori della pelle non melanoma, della prostata, del polmone, del colon-retto, del melanoma e della vescica. Nelle donne, il calo ha coinvolto principalmente i tumori della pelle non melanoma, seguiti da tumori del corpo uterino, della vescica, del melanoma e dello stomaco. Per i tre tumori oggetto di screening, lo studio non ha evidenziato alcuna diminuzione delle diagnosi di tumore della mammella (+17 casi pari a +3,4%) poiché, dopo l'interruzione durante il lockdown, è seguita una rapida ripresa degli inviti allo screening e quindi delle diagnosi. Lo studio non ha riportato

Sede	Uomini				Donne			
	2019	2020	Differenza 2020 vs 2019		2019	2020	Differenza 2020 vs 2019	
	n.	n.	n.	%	n.	n.	n.	%
Colon-retto	182	148	-34	-18.7	143	139	-4	-2.8
Polmone	262	216	-46	-17.6	135	154	19	14.1
Melanoma	107	83	-24	-22.4	105	76	-29	-27.6
Pelle	653	494	-159	-24.3	480	358	-122	-25.4
Mammella	-	-	-	-	502	519	17	3.4
Cervice	-	-	-	-	12	18	6	50.0
Utero	-	-	-	-	100	69	-31	-31.0
Ovaio	-	-	-	-	49	53	4	8.2
Prostata	387	277	-110	-28.4	-	-	-	-
Vescica	179	155	-24	-13.4	69	40	-29	-26.6
Tiroide	33	31	-2	-6.1	77	66	-11	-14.3

TABELLA 9. Incidenza di nuove diagnosi di tumore nel 2020 rispetto al 2019 per sede e sesso

ritardi nelle diagnosi dei tumori del collo dell'utero, pur facendo riferimento a numeri esigui. Per quanto riguarda i tumori del colon-retto, il calo ha riguardato principalmente i tumori del colon, soprattutto nei maschi (-34 casi), mentre nelle femmine l'incidenza è rimasta pressoché stabile (-4 casi). Interessante l'andamento dei tumori del polmone: è diminuito negli uomini ed è aumentato nelle donne, in questo caso attribuendo l'incidenza esclusivamente al principale fattore di rischio, il fumo di sigaretta.

Impatto della pandemia sullo stadio del tumore della mammella

In Italia, nel corso del 2020, l'interruzione dello screening mammografico ha causato un calo significativo degli inviti rispetto al 2019 (-980.994), cui è corrisposta una minore diagnosi di tumori mammari nella fascia screening 50-69 anni (-3.324)¹⁹. Questa situazione ha provocato un calo delle forme *in situ* e degli stadi precoci con conseguente aumento delle forme avanzate, documentato sia da studi locali che nazionali.

Uno studio condotto a Modena²⁰ ha documentato il calo delle forme precoci (i tumori *in situ* passano da 17% a 6,8%) ed un aumento dei tumori con linfonodi positivi (da 12,5% a 23,7%) e dello stadio III (da 2,2% a 12,5%), non confermato però da uno studio di popolazione a Reggio Emilia (Fig. 3)²¹. In quest'ultimo studio, nel 2020 non è stata registrata alcuna diminuzione dei tumori in stadio I (passati da 262 nel 2019 a 281 nel 2020), né dei tumori *in situ* (da 73 nel 2019 a 76 nel 2020), né uno shift verso forme più avanzate. D'altra parte è stata registrata una significativa diminuzione della chirurgia (dal 30,4% al 21,6%) e un aumento della chemioterapia neoadiuvante (dal 19,1% al 22,8%)²¹.

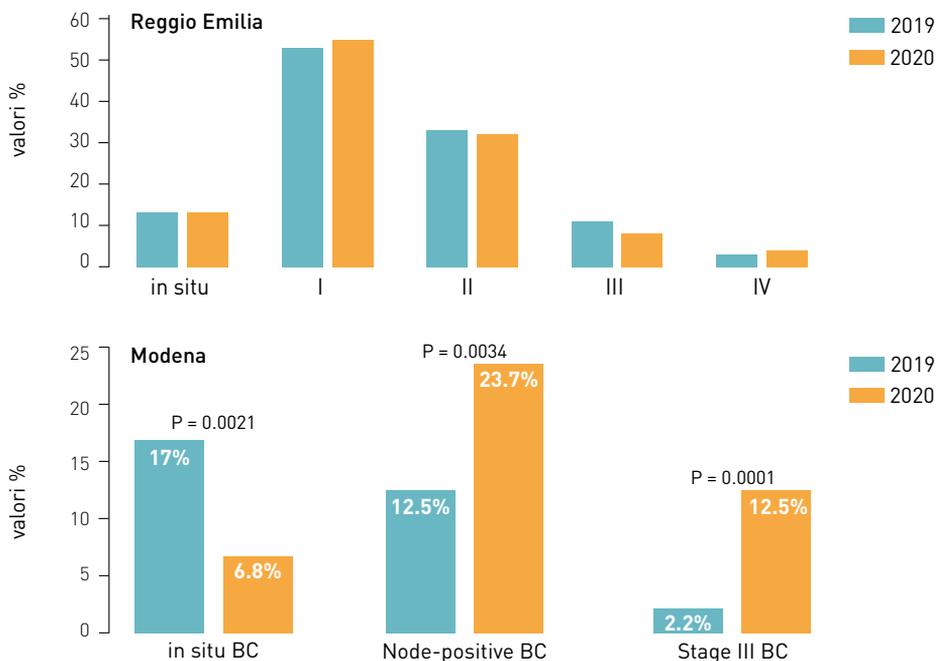


FIGURA 3. Tumore della mammella. Incidenza di nuove diagnosi per anno e stadio

Conclusioni

In Italia, la pandemia ha causato un aumento della mortalità dei pazienti oncologici, soprattutto nei maschi, in età avanzata, con tumore diagnosticato da meno di 2 anni e nei tumori ematologici.

La pandemia ha causato anche un calo delle nuove diagnosi, in parte legato all'interruzione degli screening oncologici, in parte al rallentamento delle attività diagnostiche.

Per molte sedi tumorali questi rallentamenti/interruzioni di attività hanno causato uno shift da forme precoci verso forme più avanzate, anche se con una forte variabilità geografica, correlata alla diversa attitudine alla partecipazione ai programmi di screening e alla capacità di "recupero" del sistema sanitario.

BIBLIOGRAFIA

1. AIOM, AIRTUM, SIAPEC-IAP. I numeri del cancro in Italia 2021. Intermedia editore, settembre 2021.
2. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, Li C, Ai O, Lu W, Liang H, Li S, He J. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020; 21: 335-337.
3. Rugge M, Zorzi M. & Guzzinati S. SARS-CoV-2 infection in the Italian Veneto region: adverse outcomes in patients with cancer. *Nat Cancer* 2020; 1: 784-788
4. Mangone L, Gioia F, Mancuso P, Bisceglia I, Ottone M, Vicentini M, Pinto C, Giorgi Rossi P. Cumulative COVID-19 incidence, mortality and prognosis in cancer survivors: A population-based study in Reggio Emilia, Northern Italy. *Int J Cancer.* 2021 Apr 16;149(4):820-6. doi: 10.1002/ijc.33601. Epub ahead of print.
5. Serraino D, Zucchetto A, Dal Maso L, Del Zotto S, Taboga F, Clagnan E, Fratino L, Tosolini F, Burba I. Prevalence, determinants, and outcomes of SARS-CoV-2 infection among cancer patients. A population-based study in northern Italy. *Cancer Med.* 2021 Nov;10(21):7781-7792.
6. Tagliamento M, Lambertini M, Genova C, Barisione E, De Maria A, Grosso M, Poggio F, Vagge S, Boccardo F, Pronzato P, et al. Call for ensuring cancer care continuity during COVID-19 pandemic. *ESMO Open* 2020, 5.
7. Hamilton A.C, Donnelly D.W, Loughrey M.B, Turkington R.C, Fox C, Fitzpatrick D, O'Neill C.E, Gavin A.T, Coleman H.G. Inequalities in the decline and recovery of pathological cancer diagnoses during the first six months of the COVID-19 pandemic: A population-based study. *Br. J. Cancer* 2021, 125, 798-805.
8. London J.W, Fazio-Eynullayeva E, Palchuk M.B, Sankey P, McNair C. Effects of the COVID-19 Pandemic on Cancer-Related Patient Encounters. *JCO Clin. Cancer Inform.* 2020, 4, 657-665.
9. Dinmohamed A.G, Cellamare M, Visser O, De Munck L, Elferink M.A.G, Westenend P.J, Wesseling J, Broeders M.J.M, Kuipers E.J, Merx M.A.W, et al. The impact of the temporary suspension of national cancer screening programmes due to the COVID-19 epidemic on the diagnosis of breast and colorectal cancer in the Netherlands. *J. Hematol. Oncol.* 2020, 13, 1-4.
10. Blay J, Boucher S, Le Vu B, Cropet C, Chabaud S, Perol D, Barranger E, Campone M, Conroy T, Coutant C, et al. Delayed care for patients with newly diagnosed cancer due to COVID-19 and estimated impact on cancer mortality in France. *ESMO Open* 2021, 6(3);, 100134.
11. Marvelde L.T, Wolfe R, McArthur G, Blake L.A, Evans S.M. Decline in cancer pathology notifications during the 2020 COVID-19 related restrictions in Victoria. *Med. J. Aust.* 2021, 214, 281-283.
12. Ruiz-Garcia E, Peña-Nieves A, Alegria-Baños J, Cornejo-Juarez P, Meneses-García A, Rivera SR, Sánchez JJ, Gerson-Cwilich R, Gerson DS, Franco HM, Buerba GA, Espinoza AA, Mijares NV, Fernández-Figueroa EA, Vázquez RA, Vilar-Compte D. Prognostic factors in cancer patients infected with SARS-CoV-2: a Latin American country results. *Ther Adv Chronic Dis.* 2021 Sep 26;12:20406223211047755. doi: 10.1177/20406223211047755. PMID: 34729153; PMCID: PMC8481715.
13. Vrdoljak E, Balja M.P, Marušić Z, Avirović M, Blažičević V, Tomasović Đ, Đerina D, Bajić Ž, Miše B.P, Lovasić I.B, et al. COVID-19 Pandemic Effects on Breast Cancer Diagnosis in Croatia: A Population- and Registry-Based Study. *Oncologist* 2021, 26, e1156-e1160.
14. Miller MM, Meneveau MO, Rochman CM, Schroen AT, Lattimore CM, Gaspard PA, Cubbage RS, Showalter SL. Impact of the COVID-19 pandemic on breast cancer screening volumes and patient screening behaviors. *Breast Cancer Res Treat.* 2021 Aug;189(1):237-246. doi: 10.1007/s10549-021-06252-1. Epub 2021 May 25. PMID: 34032985; PMCID: PMC8145189.
15. Eijkelboom A.H, de Munck L, Peeters M, Broeders

- M.J.M, Strobbe L, Bos M, Schmidt M.K, Paez CG, Smidt M.L, Bessems M, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on diagnosis, stage, and initial treatment of breast cancer in the Netherlands: A population-based study. *J. Hematol. Oncol.* 2021, 14, 1–12.
16. de Jonge L, Worthington J, van Wifferen F, Iraragorri N, Peterse EFP, Lew JB, Greuter MJE, Smith HA, Feletto E, Yong JHE, Canfell K, Coupé VMH, Lansdorp-Vogelaar I; COVID-19 and Cancer Global Modelling Consortium working group 2. Impact of the COVID-19 pandemic on faecal immunochemical test-based colorectal cancer screening programmes in Australia, Canada, and the Netherlands: a comparative modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021 Apr;6(4):304-314. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00003-0. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33548185.
17. Ferrara G, De Vincentiis L, Ambrosini-Spaltro A, Barbareschi M, Bertolini V, Contato E, Crivelli F, Feyles E, Mariani M.P, Morelli L, et al. Cancer Diagnostic Delay in Northern and Central Italy During the 2020 Lockdown Due to the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Am. J. Clin. Pathol.* 2020, 155, 64–68.
18. Mangone L, Marinelli F, Bisceglia I, Pinto C. The incidence of cancer at the time of COVID-19 in Northern Italy. *Annals of Oncology Research.* Vol. 2 (No. 2) 2022 June
19. <https://www.osservatorionazionale screening.it/>
20. Toss A, Isca C, Venturelli M, Nasso C, Ficarra G, Bellelli V, Armocida C, Barbieri E, Cortesi L, Moscetti L, Piacentini F, Omarini C, Andreotti A, Gambini A, Battista R, Dominici M, Tazzioli G. Two-month stop in mammographic screening significantly impacts on breast cancer stage at diagnosis and upfront treatment in the COVID era. *ESMO Open.* 2021 Apr;6(2):100055.
21. Mangone L, Mancuso P, Braghiroli MB, Bisceglia I, Campari C, Caroli S, Marino M, Caldarella A, Giorgi Rossi P, Pinto C. Prompt Resumption of Screening Programme Reduced the Impact of COVID-19 on New Breast Cancer Diagnoses in Northern Italy. *Cancers (Basel).* 2022 Jun 20;14(12):3029.

2.2 Prevalenza e guarigione: la guarigione in oncologia, nove domande per definirla

A cura di Luigino Dal Maso¹, Stefano Guzzinati², Paolo Tralongo³, Diego Serraino¹

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

²Registro tumori del Veneto, Azienda Zero, Padova

³Oncologia Medica, Ospedale Umberto I, Dipartimento di Oncologia, RAO, Siracusa

I – Quante persone vivono dopo una diagnosi di tumore in Italia?

A questo quesito risponde la **prevalenza** che è definita come il numero di persone che vivono dopo una diagnosi di tumore. La **Figura 4** ne mostra la distribuzione per numero di anni intercorsi dalla diagnosi.

Nel 2006 erano 2 milioni e mezzo e si è passati a circa 3,6 milioni nel 2020, pari al 5,7% della popolazione italiana. Interessante notare che l'aumento è stato particolarmente marcato per coloro che vivono da oltre 10 o 15 anni dalla diagnosi. Nel 2020, circa 2,4 milioni, il 65% del totale e il 3,8% della popolazione, hanno avuto una diagnosi da più di 5 anni, mentre 1,4 milioni di persone, pari al 39% del totale, hanno ricevuto la diagnosi da oltre 10 anni.

Per tutti i pazienti il rischio di ripresa di malattia e di un conseguente esito infausto si affievolisce al passare del tempo (si veda la Figura 6 al capitolo V).

Tra le persone che vivono dopo una diagnosi di tumori, il 53% erano donne, cioè il 6,0% della intera popolazione femminile italiana e il 47% uomini (cioè il 5,6% della popolazione maschile). Negli uomini, la malattia oncologica a più alta prevalenza è risultata il tumore della prostata (563.960 casi), seguito dai tumori del colon-retto (280.277) e della vescica (255.015). Questi tre tipi di tumore rappresentavano circa il

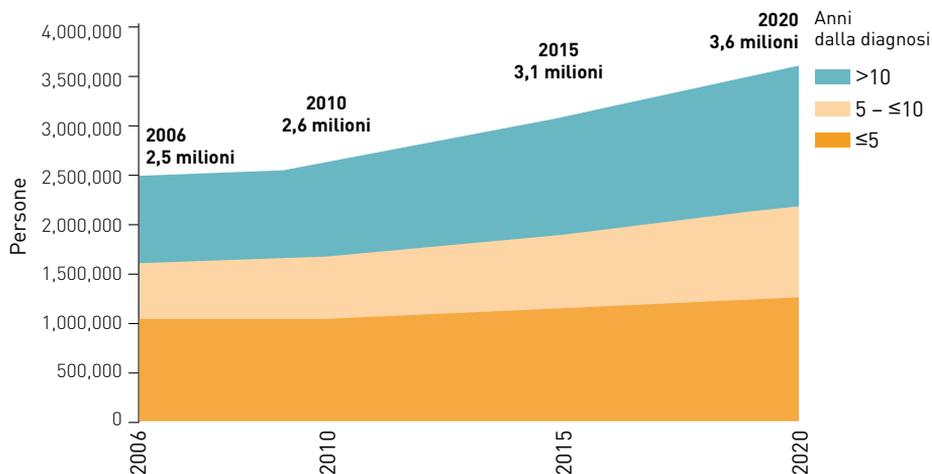


FIGURA 4. Numero di persone che vivono dopo una diagnosi di tumore per tempo dalla diagnosi

Fonte: Modificata da Guzzinati et al 2018

65% del totale tra gli uomini. Il tumore della mammella era, invece, la patologia neoplastica a più alta prevalenza tra le donne (834.154 casi, il 43% del totale). Le altre sedi ad alta prevalenza erano il colon retto (233.245), la tiroide (166.914) e l'endometrio (corpo dell'utero, 122.553 casi).

II – Questi pazienti sono tutti nella stessa condizione clinica?

Negli ultimi anni studi rigorosi e lavoro nel campo dell'assistenza dei pazienti vivi molti anni dopo la diagnosi (lungoviventi) hanno contribuito ad aumentare le nostre conoscenze al punto che ora possiamo distinguere e classificare meglio le persone a cui sono state diagnosticate forme di cancro altamente eterogenee per caratteristiche biologiche e decorso clinico. Sotto la definizione ampia di "survivors" (o lungoviventi o lungosopravviventi), se escludiamo quei pazienti che si trovano in una condizione di malattia non più controllabile, possiamo identificare pazienti che convivono con una malattia cronica caratterizzata da remissioni, a volte lunghe, e recidive alternate; coloro con malattia che progredisce lentamente, spesso con una qualità di vita accettabile, come avviene in altre malattie croniche quali alcune malattie cardiovascolari; ancora pazienti che, dopo anni di assenza di malattia, possono essere dichiarati 'guariti'; ed infine coloro che sono in remissione clinica per lunghi periodi di tempo ma che contestualmente non possono essere definiti guariti in quanto un certo eccesso di rischio che la malattia si ripresenti, sebbene esiguo, si mantiene molto a lungo.

Con la identificazione di tali gruppi di pazienti, sono emerse specifiche conseguenze mediche, necessità riabilitative e psicosociali molto diverse a seconda della categoria in cui si trovano quei specifici pazienti. Per questo motivo i pazienti appartenenti a gruppi diversi non possono essere gestiti allo stesso modo in termini di sorveglianza clinica e assistenziale.

In definitiva, la categorizzazione dei pazienti può ridurre lo stigma della malattia che persiste in molte culture e Paesi stabilendo standard chiari per la necessaria cura di ciascun paziente in una prospettiva simile a quella di altre principali malattie croniche, come quelle cardiovascolari, dove lo stigma è quasi inesistente.

Categoria	Descrizione
Acuti	Pazienti alla prima diagnosi o con recidiva/ripresa di malattia che richiedono specifici interventi e trattamenti
Cronici	Pazienti con tumori che progrediscono lentamente o alternano fasi di remissione e ripresa, spesso accompagnati da una qualità di vita accettabile
Lungosopravviventi	Pazienti in remissione clinica (senza segni di malattia) per lunghi periodi o per il resto della vita che, tuttavia, continuano ad avere un rischio più elevato, rispetto alla popolazione generale, di una ripresa di malattia o di un secondo tumore. Questi pazienti possono manifestare effetti fisici e psicologici tardivi dei trattamenti subiti
Guariti	(Ex-)Pazienti senza alcun segno clinico di malattia la cui attesa di vita (rischio di morte) è la stessa delle persone di pari età e sesso che non si sono ammalate di tumore

TABELLA 10. Categorie dei pazienti che vivono dopo una diagnosi di tumore

III – Cosa si intende per guarigione?

Il rischio di morte da neoplasia specifica è più alto nei primi anni dopo la diagnosi e decresce progressivamente in seguito, fino a un momento in cui può diventare trascurabile.

Per la popolazione italiana sono stati stimati numerosi indicatori di guarigione dopo la diagnosi di tumore attraverso modelli statistici, descritti nei capitoli seguenti.

La parola “guarito”, dal punto di vista clinico, si riferisce alla remissione completa di una malattia neoplastica, indipendentemente dalla presenza o assenza di sequele tardive dei trattamenti. Per applicare correttamente la parola “guarito”, il tempo dalla diagnosi di cancro deve essere tale che il rischio di morte del paziente a causa del tumore, non deve superare quello di una persona di pari sesso ed età che non si è ammala di tumore. In altre parole, un malato di cancro può essere definito “guarito” solo nel momento in cui l’aspettativa di vita è la stessa di quella di una persona dello stesso sesso e della stessa età nella popolazione generale.

Ovviamente la parola “guarito” non può essere usata per tutti i tipi di tumori, perché i tumori sono malattie molto eterogenee, con grande variabilità di caratteristiche biologiche, espressioni cliniche, storie naturali e risposte al trattamento. Allo stato attuale diversi sono i tumori per i quali è possibile raggiungere una condizione di guarigione (Capitolo V).

IV- Quante persone guariranno da un tumore?

La **probabilità di guarire** rappresenta la percentuale di nuovi pazienti (al momento della diagnosi) che nel tempo raggiungeranno la stessa attesa di vita delle persone non affette da tumore e con le stesse caratteristiche (sesso ed età).

La **parte alta della Figura 5** illustra il metodo di calcolo di questo indicatore attraverso un esempio relativo a uomini con diagnosi di tumori del colon-retto negli anni '90. La curva blu rappresenta la probabilità di sopravvivere al tumore, che nell'esempio è di circa il 55% dopo 5 anni e rimane poco meno del 50% da 10 anni dalla diagnosi in poi. L'appiattimento della curva (dopo 10 anni nell'esempio) indica che i pazienti raggiungono la stessa attesa di vita di chi non si è ammalato e non muore più a causa della malattia o delle conseguenze del tumore stesso. La linea tratteggiata arancione indica la stima della **probabilità di guarire** ottenuta attraverso modelli statistici (circa il 50% nell'esempio).

La **parte inferiore della Figura 5** mostra la probabilità di guarire per tipo di tumore e per sesso sommando i risultati ottenuti per tutte le classi di età stimata in Italia per i pazienti diagnosticati all'inizio del secolo. Le probabilità di guarire più elevate si riscontrano per le diagnosi di tumore del testicolo (nel 94% dei casi) e della tiroide (87% per le donne e 70% per gli uomini), di melanoma cutaneo (86% nelle donne e 76% negli uomini) e di tumore dell'endometrio (76%). Le probabilità di guarire sono più basse, ma comunque superiori al 60%, per i pazienti con tumore della mammella, della cervice uterina, della prostata e con linfomi di Hodgkin. Complessivamente, guariscono oltre la metà (51%) delle donne cui è stato diagnosticato un tumore. Tra gli uomini, tale probabilità è più bassa (39%) a causa della maggior frequenza di tumori a prognosi più severa.

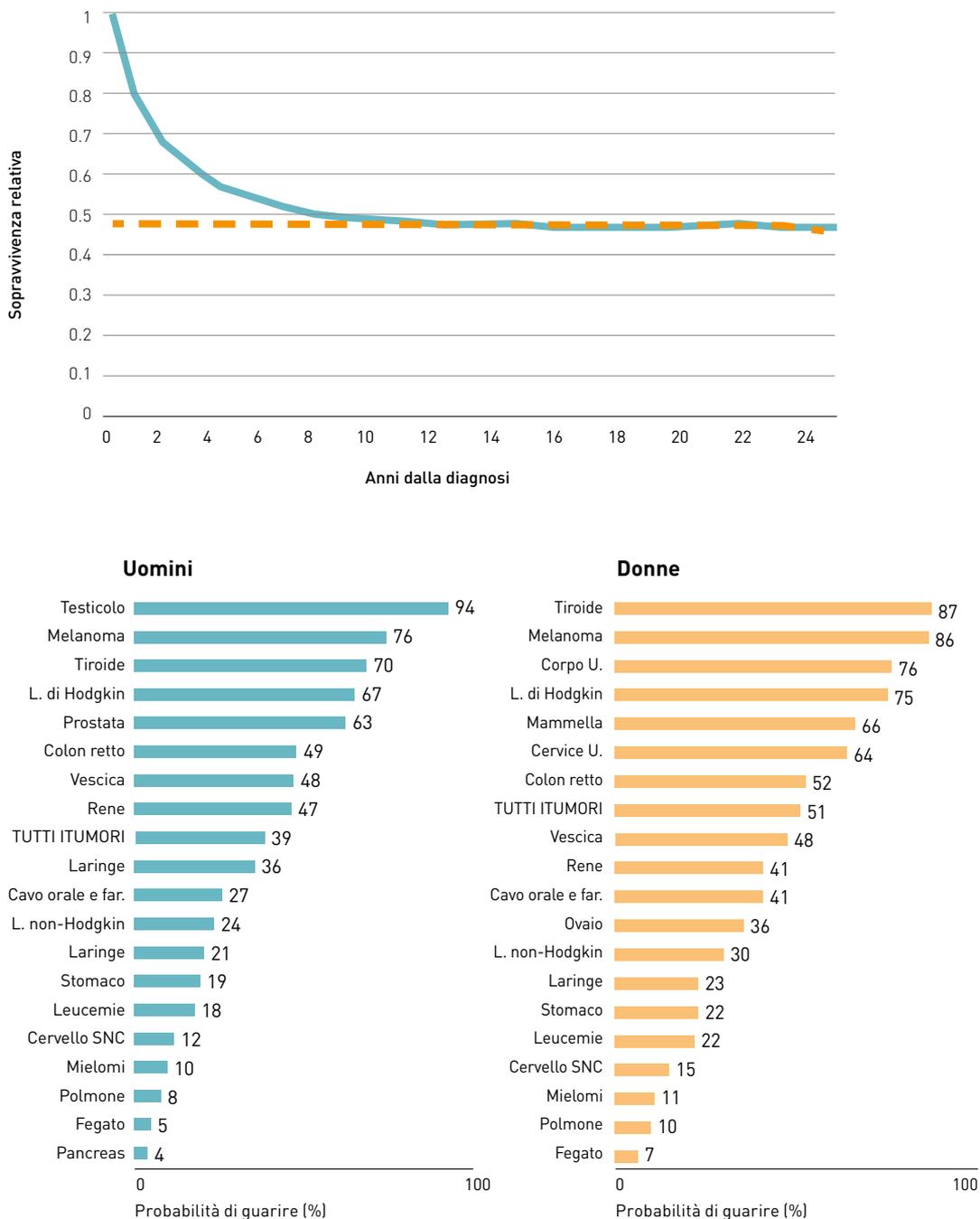


FIGURA 5. Probabilità di guarire dopo una diagnosi di tumore in Italia: metodo di calcolo e risultati

Fonte: Modificata da Dal Maso et al. 2019

V – Dopo quanti anni un paziente può essere considerato guarito?

L'indicatore utilizzato per rispondere a questa domanda è il **tempo per la guarigione**, ossia il numero di anni necessari dopo la diagnosi affinché diventi trascurabile l'eccesso di mortalità dovuto al tumore, a quel punto una persona affetta da tumore raggiunge la stessa attesa di vita della popolazione generale.

La parte sinistra della Figura 6 mostra come la probabilità di sopravvivere ulteriori 5 anni dopo essere sopravvissuti un qualunque numero di anni dopo la diagnosi (curva arancione) aumenti con il tempo dalla diagnosi. Dopo un certo numero di anni (9 nell'esempio) il rischio residuo di morire a causa del tumore diventa trascurabile, cioè il paziente ha un'attesa di vita pressoché uguale a quella di chi non si è ammalato (quando la curva rossa incrocia la linea blu tratteggiata).

Il tempo per la guarigione è inferiore ai 5 anni nel caso di tumore della tiroide, del testicolo e di linfomi di Hodgkin; e inferiore a 10 anni nel caso di tumore della cervice uterina, del colon-retto e melanoma (Figura 6 a destra). Per i pazienti con alcuni tumori frequenti, quali quelli della mammella, della prostata e della vescica, un certo eccesso di rischio che la malattia si ripresenti, sebbene esiguo, si mantiene molto a lungo (oltre 15 anni). Va tuttavia notato che solo un terzo delle donne con tumore della mammella e degli uomini con tumore della prostata morirà a causa di tale tumore (Capitolo IV, Figura 5 in basso). Per i pazienti con tumori del rene, linfomi non-Hodgkin (in particolare i linfomi a grandi cellule B o follicolari), mielomi e leucemie, in particolare per le varianti croniche, la malattia si "cronicizza" e un eccesso di rischio, sebbene modesto, permane anche a lungo termine (per oltre 15 anni dopo la diagnosi).

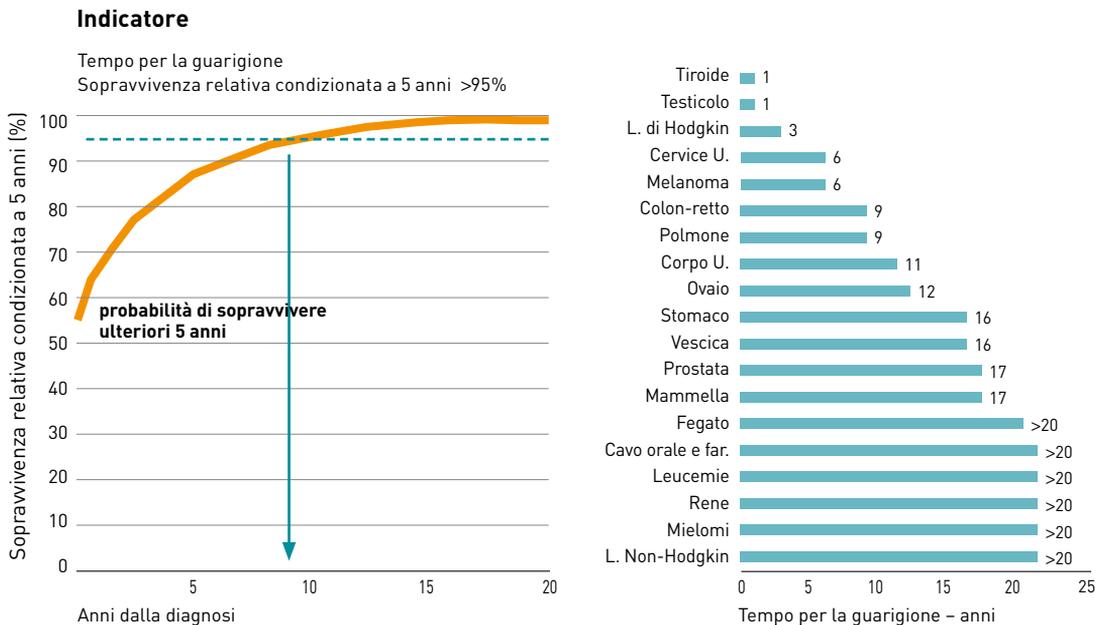


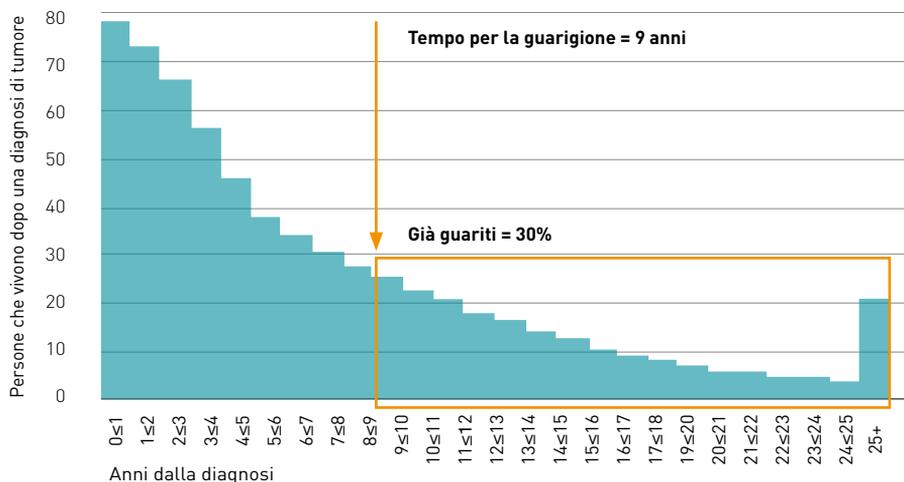
FIGURA 6. Tempo per la guarigione dei pazienti dopo una diagnosi di tumore in Italia

Fonte: Modificata da Dal Maso et al. 2019 (nel decennio di età più frequente)

VI – Quante persone sono (già) guarite dalla malattia?

È stato possibile stimare quante sono le persone che vivono dopo una diagnosi di tumore per numero di anni trascorsi dalla diagnosi (Capitolo I). Combinando questa informazione con le stime del tempo per la guarigione (Capitolo V), si ottiene la **percentuale di pazienti (già) guariti**, che include tutte le persone che avendo superato il tempo per la guarigione si possono definire **già guarite**, e che corrispondono all'area circoscritta dal rettangolo arancione nella Figura 7 in alto (30% dell'area totale nell'esempio). Il numero e la proporzione dei pazienti guariti sono stati ottenuti per oltre 50 tipi di tumore per sesso ed età, i risultati per i tumori più frequenti sono mostrati nella Figura 7 in basso. La somma dei guariti di tutte le sedi, sesso ed età, rivela che sono oltre un quarto (27%) le persone **guarite** tra quelle che vivono dopo una diagnosi di tumore.

Indicatore



Stime italiane

Tipi di tumore	Uomini	Donne
Stomaco	40%	45%
Colon-retto	30%	44%
Polmone	22%	18%
Mammella		16%
Cervix uteri		74%
Prostate	0%	
Testicolo	94%	
Vescica	1%	3%
Tiroide	62%	81%
Linfomi di Hodgkin	69%	75%
Linfomi Non-Hodgkin	3%	1%
TUTTI I TIPI	20%	33%



FIGURA 7. Percentuale di persone (già) guarite tra i pazienti che vivono dopo una diagnosi di tumore

Fonte: Modificata da AIRTUM 2014

VII- Perché è importante definire un paziente guarito?

Una categorizzazione dei pazienti in base alla probabilità di guarigione potrà fornire un supporto alla ricerca e alla pratica clinica, basato su solide evidenze di popolazione al fine di pianificare la sorveglianza e l'organizzazione più efficiente dei servizi sanitari rivolti ai pazienti oncologici.

Definire un paziente “*guarito*” è sempre più necessario per una corretta valutazione degli effetti a lungo termine di nuovi trattamenti per gruppi non selezionati di pazienti e per la sostenibilità del sistema. D'altro lato, per i pazienti, sapere di avere un'attesa di vita simile a quella delle persone non ammalate di tumore è di primaria importanza. L'incertezza sul futuro ha un impatto negativo sulla qualità di vita dei pazienti e dei loro cari e la conferma che un pieno recupero e una guarigione sono possibili dopo una diagnosi di tumore ha importanti ricadute su molti aspetti pratici della vita delle persone.

Quando appropriato, la parola “*guarito*” può essere usata in contesto clinico durante il processo di comunicazione con i pazienti e le loro famiglie. La comunicazione con il paziente che ha raggiunto questa condizione, e con la sua famiglia, richiede che i medici sviluppino e adottino un nuovo approccio concettuale che consideri la nuova storia naturale di malattia considerando l'approccio della malattia oncologica in tutti i suoi aspetti biologici, medici, e in tutte le complessità psicosociali correlate. In questo ultimo contesto considerando le numerose implicazioni sociali di una diagnosi di cancro, l'uso della parola “*guarito*”, in determinate società e contesti culturali, potrebbe facilitare il ritorno di ogni paziente alla propria vita relazionale e professionale e ridurre la discriminazione lavorativa ed assicurativa, nonché le forme più sottili di discriminazione sociale. Tutti diritti, questi, recentemente rivendicati con forza dai pazienti (Il Diritto all'Oblio oncologico, *The right to be forgotten*).

Definire un paziente “*guarito*” può scoraggiare la considerazione che i controlli clinico-strumentali periodici orientati alla malattia sono necessari per molti anni o addirittura decenni. Al contrario, la sua applicazione potrebbe offrire la percezione che tali esami possano essere omessi perché la condizione di guarito rende trascurabile il rischio di morire per il tumore.

La condizione di “*guarito*”, poi, faciliterebbe l'avvio di screening e la diagnosi precoce di un secondo tumore metacrono; consentirebbe una diagnosi e un trattamento tempestivi delle complicanze a lungo termine del trattamento dei tumori; consentirebbe la prevenzione, la diagnosi e la gestione delle comorbidità; ed infine potrebbe incoraggiare l'adesione a misure preventive come la modifica della dieta, l'astensione dal tabacco e altri cambiamenti nello stile di vita volti a mantenere lo stato di buona salute.

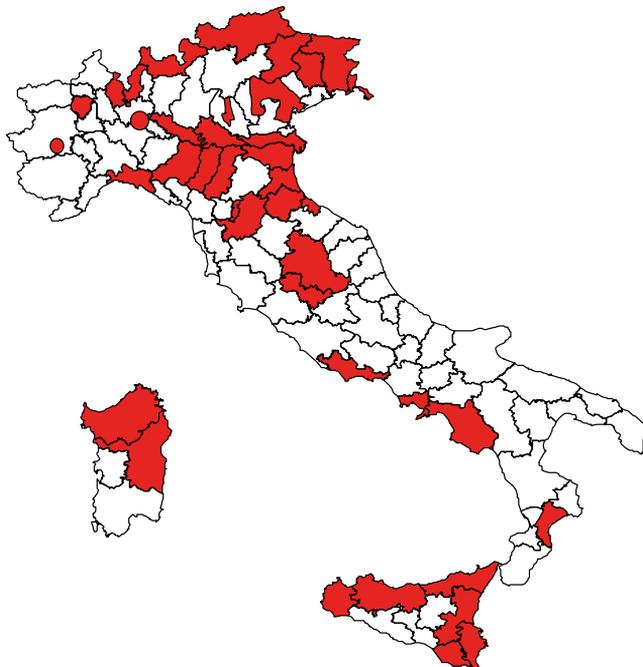
VIII – Quali strumenti si utilizzano per misurare le caratteristiche dei pazienti?

I capitoli precedenti hanno descritto le attuali conoscenze su alcuni tratti delle persone che hanno avuto una diagnosi di malattia neoplastica, individuandone il numero e le caratteristiche. Sono stati sintetizzati i risultati epidemiologici e clinici, frutto della collaborazione tra gruppi di ricerca dell'Associazione Italiana dei Registri Tumori (AI-RTUM) e dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), che hanno condiviso i dati raccolti dai Registri Tumori Italiani (Fig. 8) e le metodologie di analisi.

I risultati presentati sono risultati coerenti con studi simili condotti in diversi Paesi europei e hanno ricevuto conferma grazie allo studio condotto su oltre 7 milioni di pazienti in 17 Paesi Europei, seguiti per almeno 18 anni nell'ambito del progetto EUROCARE.

FIGURA 8. In rosso le aree italiane coperte da Registri Tumori che hanno contribuito ai risultati presentati

Fonte: Modificata da AIRTUM 2014



IX – Perché è difficile misurare la guarigione da un tumore?

Sono disponibili diversi indicatori per descrivere l'impatto dei tumori sulla popolazione e la vita delle persone e misurare l'efficacia delle cure. I più comuni sono **incidenza** (ossia quanti nuovi casi sono diagnosticati nella popolazione di riferimento, per esempio nell'arco di un anno), **sopravvivenza** (quanti sopravvivono al tumore trascorso un certo numero di anni dalla diagnosi), **prevalenza** (i casi nella popolazione in un dato momento) e **mortalità** (quanti decessi sono avvenuti a causa del tumore, per esempio nell'arco di un anno). A questi, negli anni recenti, si sono aggiunti gli **indicatori di guarigione** descritti in precedenza. Per misurarli in modo accurato, e valutarne la variabilità nel tempo e tra aree, è necessario imporre delle assunzioni, anche a costo di discostarsi dal significato attribuito a questi indicatori nel linguaggio corrente. Se per gli specialisti (epidemiologi, statistici) si tratta di assunzioni scontate, non sempre lo sono per i clinici, i pazienti e i cittadini. Ad esempio, quando si misura la **sopravvivenza** dopo 5 anni da un tumore, non si fa riferimento a "Quanti pazienti sono vivi dopo 5 anni dalla diagnosi" ma a "**Quanti non sono morti a causa del tumore dopo 5 anni**", escludendo i decessi per cause diverse dal tumore stesso, che si verificano in tutta la popolazione.

Nel caso degli indicatori che misurano la guarigione dal tumore, le ambiguità semantiche sono ancora più manifeste. Nonostante le malattie neoplastiche non possano più essere definite “un male incurabile”, in ambito oncologico, non esiste ancora pieno accordo sul concetto di **guarigione** che, secondo il senso comune, equivale a riacquistare la salute. Le cose sono più complesse quando la malattia è un tumore: secondo alcuni si può parlare di guarigione se sono passati almeno 5 anni dalla fine delle terapie senza che la malattia si ripresenti; secondo altri, invece, non si può mai parlare di guarigione dopo un tumore, perché non è mai possibile essere certi che la malattia è stata definitivamente eliminata e che non esiste il rischio che si ripresenti. Inoltre, una diagnosi di tumore ha conseguenze fisiche, psicologiche e sociali che in molti casi permangono per il resto della vita del paziente, indipendentemente dalla guarigione. D'altra parte, esiste anche una definizione “giuridica” di guarigione cui è legato il concetto di **diritto all'oblio oncologico** (si veda Capitolo 4.7). In Francia, Belgio, Lussemburgo, Olanda e Portogallo sono state promulgate leggi specifiche che riconoscono tale diritto per le persone che hanno avuto una diagnosi di tumore e possono essere considerate guarite. In particolare, coloro che, a distanza di un certo numero di anni dalla diagnosi di alcuni tumori, o dalla fine dei trattamenti, non hanno più evidenza di malattia, hanno diritto a non doverla più dichiarare. Il diritto all'oblio aiuta gli ex-pazienti a non essere discriminati nella ricerca di un nuovo lavoro, la sottoscrizione di un mutuo o di una polizza assicurativa.

Una definizione di guarigione condivisa, chiara e misurabile offre diversi vantaggi. Gli epidemiologi e gli statistici, in particolare, dovrebbero lavorare a stretto contatto con i clinici e i pazienti per condividere l'applicabilità delle stime di guarigione e delle stime di cura del cancro, evitando così affermazioni sensazionalistiche.

APPROFONDIMENTI

- AIRTUM Working Group. (2014) <http://www.registri-tumori.it/cms/it/Rapp2014>.
- Baili P, et al. (2013) doi: 10.3109/0284186X.2012.743679.
- Botta L, et al. (2019) doi: 10.1016/j.jare.2019.07.002.
- Dal Maso L, et al. (2014) doi: 10.1093/annonc/mdu383.
- Dal Maso L, et al. (2019) doi: 10.1002/cam4.2276.
- Dal Maso L, et al. (2020) doi: 10.1093/ije/dyaa128.
- Dal Maso L, et al. (2022) doi: 10.1002/cncr.34412.
- De Angelis R, et al. (2014) doi: 10.1016/S1470-2045(13)70546-1.
- Dood RL, et al. (2018) doi:10.1001/jamaoncol. 2018.2761.
- Dumas A, et al. (2016) doi: 10.1016/S1470-2045(16)30452-1. FAVO, La vita dopo il cancro. <https://www.favo.it/pubblicazioni/vita-dopo-cancro.html>
- Francisci S, et al. (2009) doi: 10.1016/j.ejca.2008.11.034.
- Guzzinati S, et al. (2018) doi: 10.1007/s10552-012-0025-8.
- Romain G, et al. (2019) doi: 10.1016/j.canep.2019.02.006.
- Surbone A, et al. (2016) *Journal of Clinical Oncology*, Vol 34, 3372-3374
- Tralongo P, et al. (2015) doi: 10.3747/co.22.2287.
- Tralongo P, et al. (2019) doi: 10.1111/ecc.13139.
- Tralongo P, et al. (2021) doi: 10.48252/JCR52.

2.3 Mortalità. La mortalità per tumori in Italia nel primo semestre 2020: confronto con il periodo pre pandemico

Luisa Prova, Enrico Grande, Francesco Grippo, Stefano Marchetti, Marilena Pappagallo¹
Lucia Fratino, Diego Serraino²

¹Servizio Sistema Integrato Salute, Assistenza e Previdenza. Istituto Nazionale di Statistica, Roma

²Centro di Riferimento Oncologico, IRCCS, Aviano

Introduzione

La disponibilità, in Italia, di dati aggiornati sulle cause di morte offre un'importante opportunità per una analisi approfondita sulla mortalità durante il primo anno della pandemia da COVID-19. In particolare, l'analisi delle cause di morte nella prima ondata pandemica permette di descrivere un aspetto specifico ancora poco documentato, cioè il precoce impatto della pandemia sulla mortalità oncologica in Italia. Questa analisi descrittiva si propone, quindi, l'obiettivo di confrontare le morti per tumore nel primo semestre del 2020 con quanto registrato, in media, nei primi semestri del periodo 2015-2019.

Metodi

Sono stati analizzati i dati sulle cause di morte registrate nel primo semestre del 2020 in Italia (01.01.2020 – 30.06.2020), corrispondente alla prima ondata pandemica, e confrontati con la medesima tipologia di dati registrati nel primo semestre dei 5 anni pre-pandemici, il periodo 2015-2019. I dati sono stati forniti dall'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT), che raccoglie le copie dei certificati di morte relativi a tutti i decessi che avvengono in Italia. Le cause di morte riportate sul certificato vengono classificate in base alla Classificazione Internazionale delle Malattie, decima revisione (ICD10) [World Health Organization. *ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: Tenth Revision*, 2019 ed.; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2019; Available online: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#>] usando il sistema di codifica semiautomatico Iris (www.iris-institute.org) che attribuisce i codici ICD10 a circa l'80% dei casi. Il rimanente 20% viene codificato manualmente da personale esperto. Per ciascun decesso, la causa iniziale di morte viene identificata sulla base delle linee guida della Organizzazione Mondiale della Sanità riportate nell'ICD-10 e delle recenti indicazioni per la codifica dei casi di decesso COVID-19 correlati [OMS. Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak. <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases/emergency-use-icd-codes-for-covid-19-disease-outbreak>]. I dati utilizzati in questa analisi fanno riferimento a dati provvisori relativi al primo semestre 2020 rilasciati dall'Istat il 15 aprile 2022 [<https://www.istat.it/it/archivio/240401>, sezione Cause di morte]. Ai fini del confronto, il numero di morti specifico per sede neoplastica, età e sesso nei primi sei mesi del 2020 è stato confrontato con il corrispondente numero medio registrato nei primi semestri dei 5 anni precedenti la pandemia.

Risultati

Nel primo semestre del 2020, in Italia i tumori nel loro complesso sono stati la causa di morte di 48.449 uomini e 39.290 donne: un numero complessivamente inferiore del

2,6% negli uomini e dell'1,0% nelle donne rispetto al numero medio registrato nel primo semestre del periodo pre-pandemico 2015-2019 - quando si erano registrate 49.742 morti per tumore negli uomini e 39.687 nelle donne (Tab. 11).

Tra gli uomini, il confronto della mortalità per tumore in base alle sedi più comuni tra il primo periodo pandemico e quello pre-pandemico ha evidenziato alcune discrepanze. Un marcato calo della mortalità nel primo semestre del 2020 è emerso per i tumori respiratori (-8,8% per il tumore del polmone, -7,6% laringe, -4,1% per cavo orale), dello stomaco (-8,1%) e fegato (-5,9%). Al contrario, marcati aumenti sono stati documentati per i tumori del pancreas (+8,3%), della tiroide (+15,9%), del sistema nervoso centrale (+3,3%) e per il melanoma (+4,7%). Un quadro anche più eterogeneo è emerso tra le donne, con marcate diminuzioni (p.es., -15,8% per la laringe e il fegato, -8,7% per lo stomaco, -6,7% per la tiroide) e incrementi (p.es., +8,3% esofago, +6,3% pancreas, +9,9% cervice uterina) (Tab. 11). Va anche sottolineata una discrepanza tra i risultati emersi negli uomini e nelle donne per varie sedi, tra le quali il polmone (+2,0% nelle donne e -8,8% negli uomini), il melanoma (+4,7% negli uomini e -2,8% nelle donne) e la tiroide (+15,9% negli uomini e -6,7% nelle donne) (Tab. 11).

Tipo/sede di tumore maligno	UOMINI		DONNE	
	Numero morti 01-06/2020	Differenza % 01-06/ 2015-19	Numero morti 01-06/2020	Differenza % 01-06/ 2015-19
Tutti i tumori maligni	48.449	-2,6	39.290	-1,0
Labbra, cavità orale e faringe	993	-4,1	488	-4,6
Esofago	661	-2,0	274	+8,3
Stomaco	2.491	-8,1	1.749	-8,7
Colon, retto e ano	5.064	-3,1	4.249	-2,9
Fegato e dotti biliari intraepatici	2.884	-5,9	1.337	-15,8
Pancreas	3.144	+8,3	3.284	+6,3
Laringe	628	-7,6	85	-15,8
Trachea, bronchi e polmoni	10.962	-8,8	5.031	+2,0
Melanomi della cute	637	+4,7	395	-2,8
Mammella			6.460	+0,9
Cervice uterina			259	+9,9
Utero			1.307	0,0
Ovaio			1.620	-1,1
Prostata	3.902	+3,1		
Rene	1.171	+1,4	620	+0,2
Vescica	2.388	+1,7	667	+0,1
Cervello e sistema nervoso centrale	1.220	+3,3	896	-3,2
Tiroide	121	+15,9	148	-6,7
Linfomi	1.462	-1,4	1.163	-1,2
Leucemie	1.746	+0,9	1.323	-1,2
Altri tumori maligni	5.380	-2,6	4.820	-4,3

TABELLA 11. Numero di morti per tumore in Italia nel primo semestre 2020 in confronto alla media dei morti per tumore nello stesso periodo per gli anni 2015-2019

Stratificando il confronto per fasce di età (Tab. 12), si nota, nel primo semestre pandemico, l'aumento della mortalità complessiva per tumori solo nelle persone di età maggiore o uguale a 85 anni (+4,0% nel primo semestre 2020 rispetto al corrispettivo periodo 2015-2019). Viceversa, nelle altre fasce di età è emersa una costante diminuzione (da -10,8% sotto i 50 anni a -2,6% tra i 50 e i 64 anni). È interessante notare come la mortalità per tumore del pancreas sia aumentata in tutte le età mentre quella per il polmone sia costantemente diminuita (Tab. 12).

Tipo/sede di tumore maligno	Differenza % morti 2020 verso morti 2015-2019 in varie fasce di età: uomini e donne				
	Età alla morte, anni				
	<50 %	50-64 %	65-74 %	75-84 %	85+ %
Tutti i tumori maligni	-10,8	-2,6	-3,3	-3,9	4,0
Labbra, cavità orale e faringe	-21,3	-10,1	-3,7	-4,2	9,1
Esofago	-7,1	2,7	-2,6	5,2	-2,3
Stomaco	-12,2	-10,5	-8,5	-8,5	-6,4
Colon, retto e ano	-13,1	-4,1	0,4	-7,3	1,5
Fegato e dotti biliari intraepatici	-22,4	-8,7	-9,2	-13,0	-0,8
Pancreas	4,0	13,2	7,5	5,6	5,8
Laringe	-45,1	-10,1	-11,8	-2,6	-7,8
Trachea, bronchi e polmoni	-8,3	-4,2	-6,2	-7,3	-2,1
Melanomi della cute	-21,3	17,6	-19,8	2,7	23,7
Mammella	-7,9	-3,7	-1,8	1,5	9,2
Cervice uterina	20,9	35,2	21,8	-32,4	-6,7
Utero	-20,5	-6,5	11,2	-8,4	11,0
Ovaio	-13,7	-2,3	14,5	-6,4	-10,2
Prostata	..	-7,8	1,6	1,1	7,2
Rene	5,2	-4,7	-4,6	2,4	8,3
Vescica	-35,0	-8,3	-3,8	-1,8	10,9
Cervello e sistema nervoso centrale	1,2	-1,3	-5,1	2,9	16,5
Tiroide	..	0,6	21,0	-12,6	16,1
Linfomi	-24,8	-4,9	-3,7	-2,4	11,3
Leucemie	-8,6	-4,2	-5,3	0,5	6,9
Altri tumori maligni	-14,4	-3,1	-7,1	-4,1	1,4

TABELLA 12. Confronto delle morti per tumore avvenute in Italia nel primo semestre 2020 e alla media dei morti per tumore nello stesso periodo per gli anni 2015-2019 per età

Commento

La disponibilità dei dati aggiornati delle cause di morte ISTAT in Italia offre lo spazio, seppure in via preliminare, per alcuni spunti di riflessione sulle cause di morte oncologiche durante il primo semestre della pandemia da COVID-19.

Innanzitutto, la mortalità oncologica complessiva – negli uomini come nelle donne – è risultata inferiore rispetto alla media del quinquennio precedente. Un risultato, questo, in linea con gli andamenti temporali della mortalità oncologica in Italia nel periodo pre-pandemico (I Numeri del cancro in Italia 2020, pagine 17-22), incluse le note differenze tra uomini e donne – cioè, in valore assoluto, un maggior calo tra gli uomini (-2,6%) rispetto alle donne (-1,0%). La pandemia da COVID-19 non sembra, quindi, aver avuto un impatto immediato sull'andamento della mortalità oncologica in Italia. Per quanto riguarda le singole sedi, anche la mortalità per tumori associati al fumo di tabacco nel primo semestre pandemico ha confermato i trend precedenti, diminuzione negli uomini (-8,8%) e aumento nelle donne (+2,0%) per i tumori del polmone, della trachea e dei bronchi, o dell'esofago (-2,0% negli uomini e +8,3% nelle donne). Un sensibile aumento per la mortalità del tumore del pancreas, negli uomini (+8,3%) e nelle donne (+6,3%), è risultato decisamente superiore all'atteso in base ai dati pre-pandemici di mortalità (I Numeri del cancro in Italia 2020, pagine 17-22), e necessità di verifiche a lungo termine. Questa necessità di dati sul lungo periodo riguarda anche la mortalità per sedi quali la cervice uterina (+9,9%) e la tiroide negli uomini (+15,9%) a causa del relativo basso numero complessivo di decessi che non permette di sviluppare ipotesi interpretative. È interessante notare come un aumento della mortalità oncologica complessiva nel primo semestre della pandemia da COVID-19 sia stato documentato solo nei deceduti di età maggiore uguale a 85 anni (+4,0%). Un dato che può essere interpretato alla luce del ben documentato maggior impatto in termini di eventi avversi della pandemia da COVID-19 sulle persone anziane.

In conclusione, questi primi dati sulla mortalità oncologica nel periodo immediatamente seguente la prima ondata della pandemia da Covid-19 in Italia sembrano indicare un quadro di impatto eterogeneo nel suo insieme, con un impatto marcato sulle persone anziane.

BIBLIOGRAFIA

World Health Organization. ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: Tenth Revision, 2019 ed.; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2019; Available online: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#>

OMS. Emergency use ICD codes for COVID-19 disease

outbreak. <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases/emergency-use-icd-codes-for-covid-19-disease-outbreak>

<https://www.istat.it/it/archivio/240401>, sezione Cause di morte.

I Numeri del cancro in Italia 2020, pagine 17-22

2.4 Infezione da SARS-CoV-2, vaccinazione e rischio di morte in persone con malattia oncologica nel Nord Est Italia

Martina Taborelli¹, Pamela Mancuso², Luigino Dal Maso¹, Michele Gobatto³, Elena Clagnan³, Stefania Del Zotto³, Diego Serraino¹, Lucia Mangone²

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

²Unità di Epidemiologia, Azienda USL-IRCCS Reggio Emilia

³Agenzia Regionale di Coordinamento per La Salute, Udine.

Riassunto

Il rischio di morte dei pazienti oncologici con infezione da SARS-CoV-2 in base allo stato vaccinale è stato scarsamente studiato a livello di popolazione generale. In questo studio, il rischio di morte tra le persone con storia di cancro e di positività all'infezione da SARS-CoV-2 residenti in Friuli Venezia Giulia e nella provincia di Reggio Emilia è risultato di 2-3 volte superiore tra quelle non vaccinate rispetto alle vaccinate. I risultati di questo studio indicano come la vaccinazione contro l'infezione da SARS-CoV-2 sia uno strumento necessario da includere nel complesso delle terapie oncologiche finalizzato alla riduzione del rischio di morte.

Introduzione

È stato chiaramente documentato sin dagli esordi della pandemia da COVID-19 che le persone con malattia oncologica, sia quelle in trattamento attivo che quelle sottoposte a controlli periodici di follow-up, sono a rischio elevato di contrarre l'infezione da SARS-CoV-2 e relative sequele cliniche. Per queste persone, fattori biologici (legati alla malattia e/o ai trattamenti antitumorali) e organizzativi concorrono ad esporle a rischi significativamente più elevati in confronto alle persone senza storia di tumore di pari età e sesso, di infezione, comorbidità, ricoveri ospedalieri per COVID-19 e morte (Addeo A, et al. 2021). Coerentemente con queste evidenze di elevati rischi per la loro salute, le persone con storia di malattia oncologica sono state incluse nei gruppi di popolazione ad alta priorità per la vaccinazione contro l'infezione da SARS-CoV-2. Diversi studi, anche nazionali, hanno già documentato l'impatto dell'infezione da SARS-CoV-2 sulla mortalità delle persone con tumore (Serraino D, et al. 2021; Ruggie M, et al. 2020; Mangone L, et al. 2021).

Queste analisi sono state aggiornate per verificare l'effetto della vaccinazione contro SARS-CoV-2 nei pazienti con storia oncologica residenti nella Regione Friuli Venezia Giulia e in provincia di Reggio Emilia. L'obiettivo di questo lavoro è analizzare il rischio di morte nei pazienti oncologici in base alla storia infettiva e allo stato vaccinale.

Metodi

È stato condotto uno studio retrospettivo di popolazione su tutti i residenti nella Regione Friuli Venezia Giulia e nella provincia di Reggio Emilia viventi alla data del 01.01.2021 (quindi eligibili per la vaccinazione anti SARS-CoV-2) e sottoposti a tampone molecolare per la ricerca di SARS-CoV-2 al 31-12-2021. A tal fine, per la Regione Friuli Venezia Giulia sono stati utilizzati i dati anonimizzati presenti nelle banche dati del Sistema Informativo Sanitario regionale, che copre l'intera popolazione residente

(Clagnan E, et al. 2020), mentre per la provincia di Reggio Emilia sono stati utilizzati i dati anonimizzati del Registro Tumori di popolazione. Per il Friuli Venezia Giulia, la popolazione iniziale era composta da 725.475 residenti sottoposti a tampone nasofaringeo per la ricerca di SARS-CoV-2 di cui 41.468 con pregressa storia tumorale, mentre per Reggio Emilia la popolazione con tumore era pari a 13.180 (Fig. 9a e b).

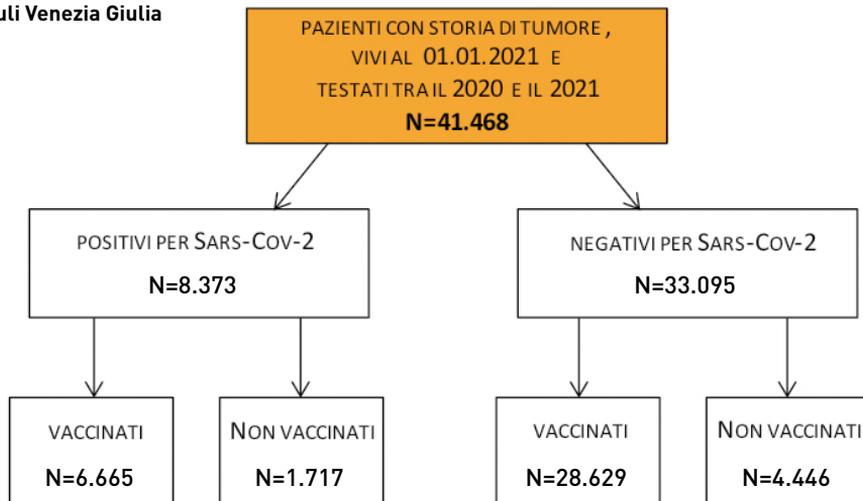
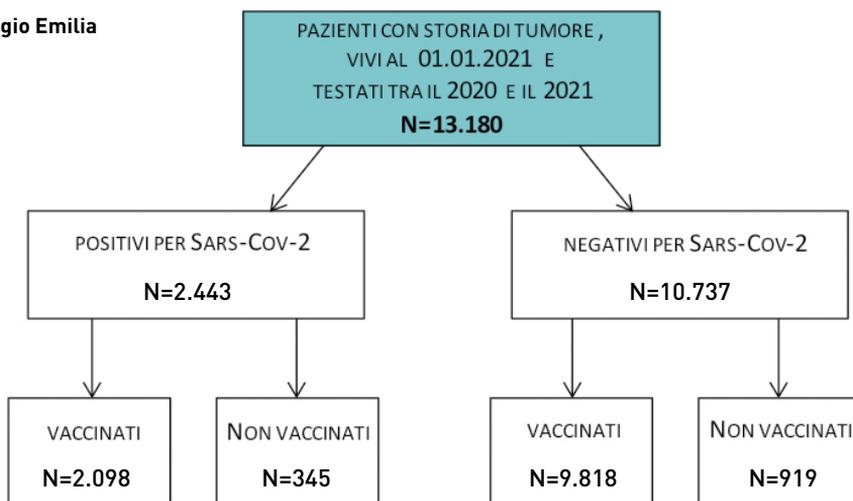
Le persone con tutti i tamponi negativi sono state considerate SARS-CoV-2 negative alla data del primo tampone, mentre quelle con almeno un risultato positivo sono state considerate SARS-CoV-2 positive alla data del primo tampone positivo. La storia di malattia oncologica è stata ricostruita grazie ai dati del Registro Tumori Reggiano e del Registro Tumori regionale del Friuli Venezia Giulia. Per i pazienti con più tumori, è stata considerata la diagnosi più recente, precedente alla data del 01.01.2021. Le informazioni sullo stato in vita sono state aggiornate al 08.01.2022 per il Friuli Venezia Giulia o al 30 marzo 2022 per Reggio Emilia.

Lo studio, approvato dal Comitato Bioetico della Regione Veneto (protocollo No. 245343/2020) e dal Comitato Etico di Reggio Emilia (protocollo no. 2014/0019740), è stato condotto tramite una procedura di record linkage di dati de-identificati con l'uso di una chiave individuale anonima semestralmente modificata. Ai fini della presente analisi, sono state usate le banche dati dei laboratori di microbiologia, dei Registri Tumori, e della mortalità. I soggetti in studio sono stati categorizzati come *vaccinati* se avevano ricevuto almeno una dose di vaccino tra quelli disponibili, o *non vaccinati*. Il rischio di morte è stato valutato per i non vaccinati rispetto ai vaccinati, nel complesso e per strati di sesso, età, anno di test per SARS-CoV-2, tipo di tumore e tempo trascorso dalla diagnosi di tumore. Per il calcolo del rischio di morte è stata condotta una analisi multivariata basata sul modello di Cox finalizzata alla stima degli hazard ratios (HR) e i loro intervalli di confidenza (IC) al 95% considerando lo stato vaccinale come variabile tempo-dipendente. I modelli sono stati aggiustati per sesso ed età. Il tempo a rischio di morte è stato calcolato dalla data del 01.01.2021 alla data di morte o alla data di chiusura dello studio (i.e., 31.03.2022).

Risultati

Come si può vedere dalla Figura 9a, una storia oncologica è stata documentata in 41.468 delle 725.475 persone residenti in Friuli Venezia Giulia viventi al 01.01.2021 e testate per l'infezione da SARS-CoV-2 al 31 dicembre 2021. Tra questi pazienti oncologici, 8.373 (20,2%) sono risultati almeno una volta positivi al test per l'infezione da SARS-CoV-2, mentre 33.095 sono sempre risultati negativi (79,8%). Le successive analisi statistiche riguardano gli 8.373 pazienti positivi (79,5% vaccinati e 20,5% non vaccinati). La Figura 9b mostra gli analoghi risultati documentati nella provincia di Reggio Emilia: tra i 13.180 pazienti con pregressa storia tumorale, 2.443 sono risultati positivi e 10.737 negativi ad infezione da SARS-Cov2. Tra i 2.443 positivi, 2.098 (85,9%) sono risultati vaccinati e 345 (14,1%) non vaccinati. Le successive tabelle descrivono le frequenze e le percentuali di morte nei pazienti oncologici (8.373 in Friuli Venezia Giulia e 2.443 nella provincia di Reggio Emilia), in relazione alla positività all'infezione e allo stato vaccinale.

Nel Friuli Venezia Giulia (Tab. 13a), tra i positivi all'infezione, 6.656 sono risultati vaccinati e tra questi i deceduti sono stati 275 (4,1%); tra i 1.717 non vaccinati, i decessi

A. Friuli Venezia Giulia**B. Reggio Emilia****FIGURA 9.** Descrizione della popolazione in studio

sono risultati 742 (43,2%). Valori sovrapponibili sono stati registrati a Reggio Emilia (Tab. 13b): tra i 2.098 vaccinati, si sono verificati 74 decessi (3,5%), mentre tra i 345 non vaccinati i decessi sono stati 129 (37,4%).

Per quanto riguarda la Friuli Venezia Giulia (Tab. 13a), la maggior percentuale di decessi tra i vaccinati si è verificata nei maschi (4,5%), in età 80+ (10,8%), per i testati nel 2020 (4,5%), nei pazienti che hanno avuto la diagnosi di tumore nei 12 mesi precedenti (7,2%) e in 252 pazienti con tumore solido (4,1%) e 23 pazienti con tumore ematologico (4,0%). Risultati sovrapponibili - tranne per il sesso con un maggior numero di decessi nel sesso femminile (3,7%) - sono stati osservati nella provincia di Reggio

Emilia (Tab. 13b). Il maggior numero di decessi si è verificato tra gli 80+ (12,4), tra i testati nel 2020 (4,1%), a meno di un anno dalla diagnosi (5,6%) e per i pazienti con tumori solidi (3,5%) ed ematologici (4,1%).

Le probabilità di morte, nei pazienti non vaccinati vs i vaccinati, sono illustrate nella Tabella 14. In Friuli Venezia Giulia, il rischio di morte tra i non vaccinati è risultato doppio rispetto a quello dei vaccinati [HR 2,30; IC 95% 1,92-2,77]; il rischio è più elevato nei maschi [HR 2,74; IC 95% 2,12-3,55], nella classe di età 70-79 [HR 3,51; IC 95% 2,39-5,17], nei testati nel 2021 [HR 2,74; IC 95% 2,18-3,43], nei soggetti con diagnosi tra 1-2 anni prima del 01.01.2021 [HR 5,30; IC 95% 2,60-10,81]. Tra i tumori solidi il rischio è risultato significativo per i tumori della mammella [HR 1,58; IC 95% 1,01-2,49], prostata [HR 2,98; IC 95% 1,89-4,70], colon-retto [HR 1,69; IC 95% 1,10-2,59], polmone [HR 2,68; IC 95% 1,44-4,99] ed endometrio [HR 6,64; IC 95% 1,82-24,24]. Tra i tumori ematologici, il rischio è risultato superiore in maniera significativa solo per i Linfomi non Hodgkin [HR 2,68; IC 95% 1,18-6,10].

Anche in provincia di Reggio Emilia (Tab. 14), il rischio di morte tra i non vaccinati è risultato doppio rispetto ai vaccinati [HR 2,43; IC 95% 1,63-3,62]; il rischio è più elevato nei maschi [HR 2,93; IC 95% 1,55-5,54], nella classe di età 40-59 [HR 4,42; IC 95% 1,02-19,27], nei testati nel 2020 [HR 3,13; IC 95% 1,73-5,67], nei soggetti con diagnosi tra 1-2 anni prima del 01.01.2021 [HR 7,47; IC 95% 1,81-30,86]. Tra le sedi tumorali, il rischio è risultato significativo solo per i tumori della mammella [HR 2,36; IC 95% 1,04-5,38]. Rischi aumentati, ma non significativi, sono stati registrati per i tumori della prostata, polmone, endometrio e, tra i tumori ematologici, il Linfoma non Hodgkin.

Commento

I risultati di questi due studi descrittivi su base di popolazione sono concordi nell'indicare che i pazienti oncologici non vaccinati che hanno contratto l'infezione da SARS-CoV-2 hanno un rischio di morte di circa 2-3 volte più alto dei corrispondenti pazienti oncologici vaccinati. Quando il vaccino non era ancora disponibile, la letteratura nazionale e internazionale aveva chiaramente dimostrato una maggior frequenza della mortalità tra i pazienti con cancro e COVID-19 rispetto sia ai pazienti con cancro senza COVID-19 che a quelli con COVID-19 senza cancro. Dal momento del loro sviluppo e diffusione, la immunogenicità dei vaccini anti SARS-CoV-2 è stata dimostrata nei pazienti affetti da diverse forme tumorali – una condizione particolarmente significativa per i malati oncologici data la loro potenziale riduzione di risposta immunitaria indotta dai vaccini. In seguito alla diffusione dei vaccini anti SARS-CoV-2, alcuni studi hanno analizzato il loro impatto sulle complicazioni cliniche, incluso il decesso (Addeo A, et al. 2021; Oosting SF, et al. 2021).

In Europa, i risultati dello studio retrospettivo multicentrico “*OnCovid Registry Study*” hanno evidenziato una riduzione statisticamente significativa del 74% del rischio di morte a 28 giorni dalla vaccinazione per i pazienti oncologici vaccinati (Pinato DJ et al., 2022).

Alcuni dei risultati emersi da queste indagini meritano particolare attenzione. Sia nella casistica del Friuli Venezia Giulia che in quella della provincia di Reggio Emilia gli anziani di 70 o più anni sono risultati a rischio particolarmente elevato di morte. Questo risultato assume particolare importanza in considerazione della ben docu-

	Vaccinati		Non Vaccinati	
	Totale N	Deceduti N (% di riga)	Totale N	Deceduti N (% di riga)
Tutti	6.656	275 (4,1)	1.717	742 (43,2)
Sesso				
Uomini	3.091	140 (4,5)	777	426 (54,8)
Donne	3.565	135 (3,8)	940	316 (33,6)
Età all'1 gennaio, 2021 (anni)				
<40	240	1 (0,4)	75	2 (2,7)
40-59	1.536	12 (0,8)	395	30 (7,6)
60-69	1.319	24 (1,8)	269	75 (27,9)
70-79	1.906	59 (3,1)	417	230 (55,2)
≤80	1.655	179 (10,8)	561	405 (72,2)
Anno del test SARS-CoV-2				
2020	2.612	118 (4,5)	394	202 (51,3)
2021	4.044	157 (3,9)	1.323	540 (40,8)
Tempo dalla diagnosi di tumore				
>1 anno	625	45 (7,2)	240	146 (60,8)
1-2 anni	516	13 (2,5)	147	77 (52,4)
2-5 anni	1.347	53 (3,9)	344	119 (34,6)
>5 anni	4.168	164 (3,9)	986	400 (40,6)
Tumore tipo/sede				
Tumori solidi	6.083	252 (4,1)	1.540	660 (42,9)
Mammella	1.667	50 (3,0)	359	96 (26,7)
Prostata	1.043	42 (4,0)	227	130 (57,3)
Colon-retto	832	58 (7,0)	215	109 (50,7)
Pelle melanoma	538	13 (2,4)	115	17 (14,8)
Polmone e laringe	263	21 (8,0)	116	86 (74,1)
Tiroide	312	3 (1,0)	71	12 (16,9)
Rene	283	10 (3,5)	53	23 (43,4)
Vescica	173	12 (6,9)	39	27 (69,2)
Endometrio	199	4 (2,0)	58	21 (36,2)
Altri tumori solidi	773	39 (5,1)	287	139 (48,4)
Neoplasie ematologiche	573	23 (4,0)	177	82 (46,3)
Linfoma non-Hodgkin	275	12 (4,4)	92	48 (52,2)
Leucemie	130	5 (3,9)	43	20 (46,5)
Linfoma di Hodgkin	85	2 (2,4)	24	2 (8,3)
Mieloma multiplo	83	4 (4,8)	18	12 (66,7)

TABELLA 13A. Distribuzione di 8.373 pazienti con tumore con storia di infezione da SARS-CoV-2 per stato vaccinale: Friuli Venezia Giulia

	Vaccinati		Non Vaccinati	
	Totale N	Deceduti N (% di riga)	Totale N	Deceduti N (% di riga)
Tutti	2.098	74 (3,5)	345	129 (37,4)
Sesso				
Uomini	940	31 (3,3)	142	69 (48,6)
Donne	1.158	43 (3,7)	203	60 (29,6)
Età all'1 gennaio, 2021 (anni)				
<40	136	0 (0)	26	0 (0)
40-59	609	3 (0,5)	104	12 (11,5)
60-69	412	6 (1,5)	51	12 (23,5)
70-79	506	11 (2,2)	79	38 (48,1)
≤80	435	54 (12,4)	85	67 (78,8)
Anno del test SARS-CoV-2				
2020	1.003	41 (4,1)	124	59 (47,6)
2021	1.095	33 (3,0)	221	70 (31,7)
Tempo dalla diagnosi di tumore				
>1 anno	179	10 (5,6)	52	28 (53,8)
1-2 anni	180	4 (2,2)	33	14 (42,4)
2-5 anni	562	12 (2,1)	77	23 (29,9)
>5 anni	1.177	48 (4,1)	183	64 (35,0)
Tumore tipo/sede				
Tumori solidi	1.903	66 (3,5)	312	122 (39,1)
Mammella	523	15 (2,9)	80	24 (30,0)
Prostata	235	7 (3,0)	28	17 (60,7)
Colon-retto	13	1 (7,7)	3	2 (66,7)
Pelle melanoma	155	3 (1,9)	22	2 (9,1)
Polmone e laringe	74	4 (5,4)	19	14 (73,7)
Tiroide	195	2 (1,0)	24	1 (4,2)
Rene	77	3 (3,9)	14	3 (21,4)
Vescica	138	7 (5,1)	12	6 (50,0)
Endometrio	53	1 (1,9)	21	9 (42,9)
Altri tumori solidi	440	23 (5,2)	89	44 (49,4)
Neoplasie ematologiche	195	8 (4,1)	33	7 (21,2)
Linfoma non-Hodgkin	90	4 (4,4)	11	2 (18,2)
Leucemie	54	3 (5,6)	13	1 (7,7)
Linfoma di Hodgkin	28	0 (0)	2	1 (50)
Mieloma multiplo	23	1 (4,3)	7	3 (42,9)

TABELLA 13B. Distribuzione di 2.443 pazienti con tumore con storia di infezione da SARS-CoV-2 per stato vaccinale: Reggio Emilia

	Friuli Venezia Giulia			Reggio Emilia		
	HR di morte dei non vaccinati verso i vaccinati	IC 95%		HR di morte dei non vaccinati verso i vaccinati	IC 95%	
Tutti	2,30	1,92	2,77	2,43	1,63	3,62
Sesso						
Uomini	2,74	2,12	3,55	2,93	1,55	5,54
Donne	1,90	1,46	2,47	2,10	1,27	3,47
Età all'1 gennaio, 2021 (anni)						
<40	0,67	0,05	8,66	-	-	-
40-59	1,89	0,80	4,49	4,42	1,02	19,27
60-69	1,58	0,82	3,03	2,98	0,76	11,64
70-79	3,51	2,39	5,17	2,99	1,16	7,73
≤80	2,06	1,63	2,60	2,13	1,30	3,48
Anno del test SARS-CoV-2						
2020	1,37	0,95	1,97	3,13	1,73	5,67
2021	2,74	2,18	3,43	2,03	1,16	3,55
Tempo dalla diagnosi di tumore						
<1 anno	3,13	2,04	4,80	2,07	0,78	5,46
1- 2 anni	5,30	2,60	10,81	7,47	1,81	30,86
2- 5 anni	1,87	1,22	2,88	3,06	1,17	8,03
>5 anni	1,98	1,55	2,53	2,05	1,21	3,46
Tumore tipo/sede						
Tumori solidi	2,28	1,88	2,76	2,54	1,68	3,85
Mammella	1,58	1,01	2,49	2,36	1,04	5,38
Prostata	2,98	1,89	4,70	3,04	0,83	11,18
Colon-retto	1,69	1,10	2,59	-	-	-
Pelle melanoma	0,69	0,23	2,08	0,65	0,04	10,34
Polmone e laringe	2,68	1,44	4,99	2,60	0,61	11,08
Tiroide	4,45	0,89	22,19	-	-	-
Rene	2,26	0,81	6,29	0,35	0,02	4,87
Vescica	1,64	0,66	4,04	1,79	0,35	9,10
Endometrio	6,64	1,82	24,24	9,18	0,92	92,06
Altri tumori solidi	2,90	1,83	4,59	3,01	1,53	5,89
Neoplasie ematologiche	2,58	1,39	4,82	1,31	0,21	8,21
Linfoma non-Hodgkin	2,68	1,18	6,10	5,32	0,33	85,37
Leucemie	3,22	0,77	13,51	0,28	0,02	4,29
Linfoma di Hodgkin	0,38	0,02	8,70	-	-	-
Mieloma multiplo	3,84	0,82	17,97	1,31	0,02	79,07

TABELLA 14. Rischio di morte in pazienti non vaccinati verso pazienti vaccinati: Hazard ratios (HR) e intervalli di confidenza (IC) al 95%. Regione Friuli Venezia Giulia e provincia di Reggio Emilia

mentata maggior fragilità degli anziani in seguito all'infezione da SARS-CoV-2. In entrambe le casistiche, inoltre, la vaccinazione anti SARS-CoV-2 non sembra aver conferito una protezione contro il rischio di morte per i pazienti affetti da leucemia. Un risultato che sembra confermare precedenti evidenze circa una maggior suscettibilità di questi pazienti alle complicanze del COVID-19.

Tra i punti di forza di questo studio c'è da annoverare l'osservazione completa della popolazione residente sia nella Regione Friuli Venezia Giulia che nella provincia di Reggio Emilia grazie alla disponibilità di database sanitari completi e accurati. Ciò ha permesso di includere tutti i test RT-PCR per la ricerca di SARS-CoV-2 effettuati durante il periodo di studio. Un altro punto di forza dello studio è stato l'uso di dati provenienti da due registri tumori di popolazione con una lunga storia e uno standard di qualità elevato in termini di completezza e accuratezza dei dati raccolti.

In conclusione, questa indagine mostra che la vaccinazione riduce sensibilmente il rischio di morte delle persone con tumore che hanno contratto l'infezione con SARS-CoV-2.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano la Sig.ra Luigina Mei per l'assistenza editoriale. Questo studio è stato finanziato dal Ministero della Salute, Ricerca Corrente (Linea 1, progetto 1) del Centro di Riferimento Oncologico (CRO) IRCCS, Aviano.

BIBLIOGRAFIA

- Addeo A, Shah PK, Bordry N, et al. Immunogenicity of SARS-CoV-2 messenger RNA vaccines in patients with cancer. *Cancer Cell* 2021; 39: 1091–1098.
- Clagnan E, Gobbato M, Burba I, et al. COVID-19 infections in the Friuli Venezia Giulia Region (Northern Italy): a population-based retrospective analysis. *Epidemiol Prev* 2020; 44(5-6 Suppl 2): 323-329.
- Mangone L, Gioia F, Mancuso P, Bisceglia I, Ottone M, Vicentini M, Pinto C, Giorgi Rossi P. Cumulative COVID-19 incidence, mortality and prognosis in cancer survivors: A population-based study in Reggio Emilia, Northern Italy. *Int J Cancer*. 2021 Apr 16;149(4):820–6. doi: 10.1002/ijc.33601. Epub ahead of print.
- Oosting SF, van der Veldt AAM, GeurtsvanKessel CH, et al. mRNA-1273 COVID-19 vaccination in patients receiving chemotherapy, immunotherapy, or chemoimmunotherapy for solid tumours: a prospective, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2021; 22: 1681–1691.
- Pinato DJ, Taberero J, Bower M, et al. Prevalence and impact of COVID-19 sequelae on treatment and survival of patients with cancer who recovered from SARS-CoV-2 infection: evidence from the OnCovid retrospective, multicentre registry study. *Lancet Oncol* 2021; 22: 1668–1680.
- Pinato DJ, Aguilar-Company J, Ferrante D, et al. Outcomes of the SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) variant outbreak among vaccinated and unvaccinated patients with cancer in Europe: results from the retrospective, multicentre, OnCovid registry study. *Lancet Oncol* 2022; 23: 865–875.
- Rugge M, Zorzi M. & Guzzinati S. SARS-CoV-2 infection in the Italian Veneto region: adverse outcomes in patients with cancer. *Nat Cancer* 2020; 1: 784–788
- Serraino D, Zucchetto A, Dal Maso L et al. Prevalence, determinants, and outcomes of SARS-CoV-2 infection among cancer patients. A population-based study in northern Italy. *Cancer Medicine* 2021; 10: 7781–7792.

2.5 Analisi delle diagnosi anatomico-patologiche sui tumori operati della mammella e del colon-retto: confronto 2019, 2020 e 2021

Guido Mazzoleni¹, Fabio Vittadello², Isabella Castellano³, Matteo Fassan⁴, Diego Serraino⁵, Anna Sapino⁶

¹Direttore Anatomia e Istologia Patologica – Azienda Sanitaria dell’Alto Adige

²Statistico Registro Tumori – Azienda Sanitaria di Bolzano

³Professore Associato, Dipartimento di Scienze Mediche – Università di Torino

⁴Professore Ordinario, Dipartimento di Medicina – Università di Padova

⁵SOC Epidemiologia Oncologica, Centro di Riferimento Oncologico, IRCCS, Aviano

⁶Direttore del Dipartimento di Scienze Mediche – Università di Torino; Direttore Scientifico Istituto di Ricerca sul Cancro FPO-IRCCS, Candiolo (TO)

Riprendendo il lavoro pubblicato nella scorsa edizione del “Numeri del cancro 2021” relativo agli anni 2019-2020, i Segretari del Gruppo Italiano di Patologia Mammaria (GIPAM) e del Gruppo di Studio di Patologia dell’Apparato Digerente (GIPAD) della Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia (SIAPeC) sono stati incaricati di aggiornare l’indagine al 2021.

Come in precedenza, si intende, a livello nazionale, l’impatto dell’infezione da SARS-CoV-2 sui trattamenti chirurgici dei tumori della mammella e del colon-retto. Hanno partecipato a questa nuova indagine 10 anatomie patologiche per i tumori della mammella e 12 anatomie patologiche per i tumori del colon-retto.

Di seguito sono riportati i confronti tra i casi operati non trattati con terapia neoadiuvante e classificati secondo TNM, negli anni 2019, 2020 e 2021.

2.5.1 Tumori della mammella

Il numero di carcinomi della mammella operati nel 2020 è risultato inferiore del 4,7% (-151 casi) rispetto al 2019 per poi risalire nel 2021 (+ 441 casi, +14,5%). La distribuzione dei tumori della mammella secondo il pT (Tab. 15 e Figg. 10-11), evidenzia inaspettatamente un aumento significativo di pTis, nel 2020 e nel 2021, e una diminuzione dei tumori pT1c (tumore di dimensione >10mm e <20mm).

pT	Anno 2019		Anno 2020		Anno 2021		2020 vs. 2019		2021 vs. 2020	
	N	%	N	%	N	%	Δ N	Δ %	Δ N	Δ %
pTis	378	11,9%	423	13,9%	470	13,5%	45	11,9%	47	11,1%
pT1a	215	6,7%	167	5,5%	212	6,1%	-48	-22,3%	45	26,9%
pT1b	600	18,8%	582	19,2%	681	19,6%	-18	-3,0%	99	17,0%
pT1c	1.169	36,7%	1.040	34,2%	1.172	33,7%	-129	-11,0%	132	12,7%
pT2	717	22,5%	698	23,0%	785	22,6%	-19	-2,6%	87	12,5%
pT3	79	2,5%	85	2,8%	113	3,2%	6	7,6%	28	32,9%
pT4	31	1,0%	43	1,4%	46	1,3%	12	38,7%	3	7,0%
Totale	3.189	100,0%	3.038	100,0%	3.479	100,0%	-151	-4,7%	441	14,5%

TABELLA 15. Confronto tra il 2019, il 2020 e il 2021 della distribuzione dello stadio del tumore (pT) nei carcinomi della mammella operati senza terapia neoadiuvante: differenza numerica e percentuale

Osservando la Figura 11 emerge una sensibile riduzione percentuale dei casi operati nel 2019 e 2020 per le categorie pT1 e pT2, con particolare riduzione per i pT1a (-22,33%). Al contrario, è stato documentato un sostanziale recupero dei casi operati nel 2021 per tutte le categorie. Lo stato linfonodale (pN) presentava una crescita dei casi (+15,2% e + 21,8%) per pN0 e pN1a nel 2021 rispetto al 2020, recuperando le diminuzioni osservate in precedenza. Per le altre categorie, l'impatto appare pressoché invariato, anche in considerazione delle basse numerosità (Tab. 16 e Figg. 12-13).

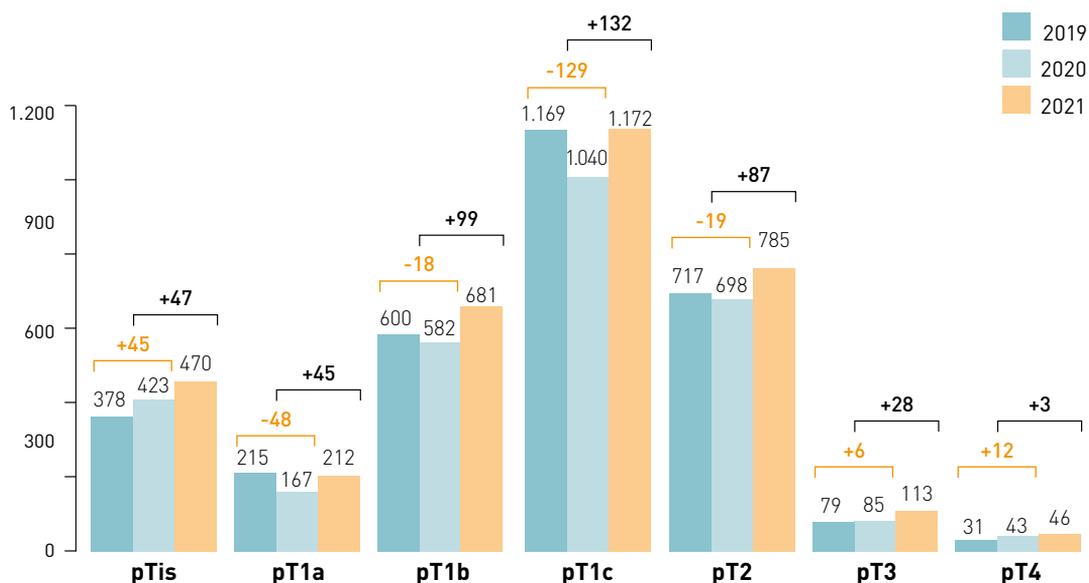


FIGURA 10. Differenza numerica fra tumori della mammella dello stesso stadio pT operati senza terapia neoadiuvante. Anni 2019-2021

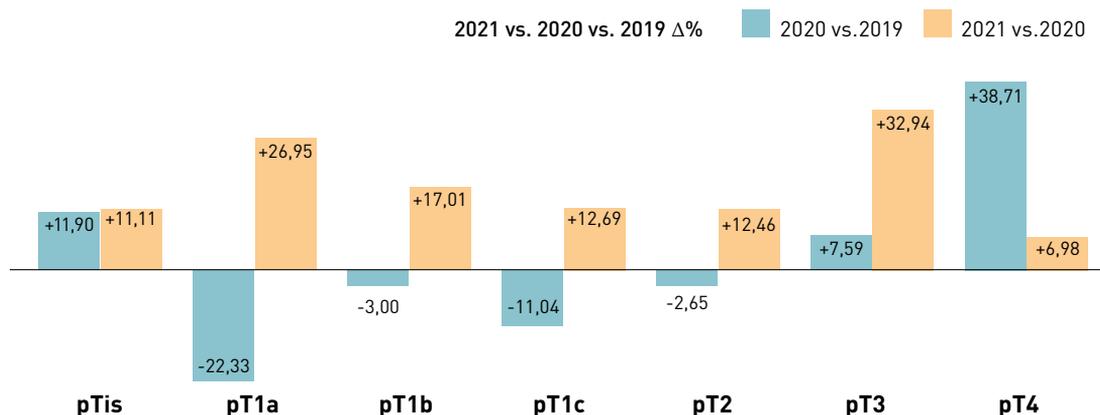


FIGURA 11. Differenza percentuale nei diversi stadi pT di carcinoma della mammella operati senza terapia neoadiuvante nel 2020 verso il 2019 e nel 2021 verso il 2020

pN	Anno 2019		Anno 2020		Anno 2021		2020 vs. 2019		2021 vs. 2020	
	N	%	N	%	N	%	Δ N	Δ %	Δ N	Δ %
pN0	2.442	76,6%	2.319	76,3%	2.671	76,8%	-123	-5,0%	352	15,2%
pN1a	540	16,9%	504	16,6%	614	17,6%	-36	-6,7%	110	21,8%
pN1b	9	0,3%	4	0,1%	2	0,1%	-5	-55,6%	-2	-50,0%
pN1c	5	0,2%	6	0,2%	2	0,1%	1	20,0%	-4	-66,7%
pN2	117	3,7%	104	3,4%	95	2,7%	-13	-11,1%	-9	-8,7%
pN3	76	2,4%	101	3,3%	95	2,7%	25	32,9%	-6	-5,9%
Totale	3.189	100,0%	3.038	100,0%	3.479	100,0%	//	//	//	//

TABELLA 16. Confronto tra il 2019, il 2020 e il 2021 della distribuzione dei tumori della mammella operati senza terapia neoadiuvante secondo lo stato linfonodale pN: differenza numerica e percentuale

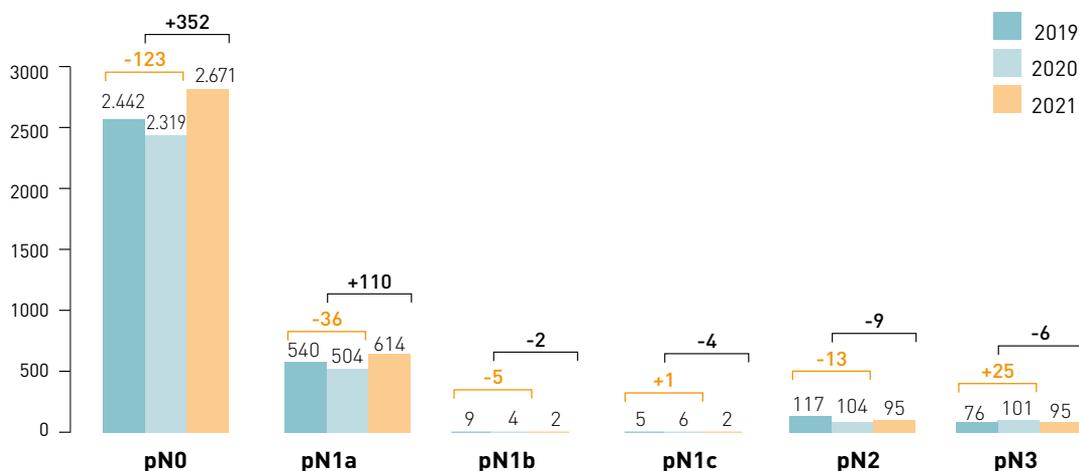


FIGURA 12. Differenza numerica fra tumori della mammella dello stesso stato linfonodale pN operati senza terapia neoadiuvante. Anni 2019-2021

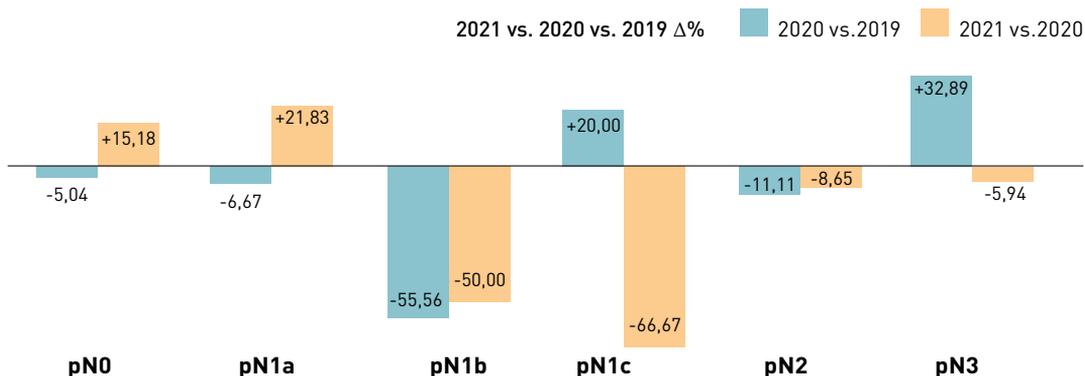


FIGURA 13. Differenza percentuale nei diversi stadi pN di carcinoma della mammella operati senza terapia neoadiuvante nel 2020 verso il 2019 e nel 2021 verso il 2020

2.5.2 Tumori del colon-retto

Nel 2020, il numero di casi di carcinomi del colon-retto operati è risultato inferiore del 10,8% (-238 casi) rispetto al 2019, mentre è cresciuto di 233 casi (+11,9%) nel 2021 rispetto al 2020. La distribuzione dei tumori del colon-retto secondo il pT (Tab. 17 e Figg. 14-15) ha messo in luce un aumento dei casi in tutte le categorie nel 2021 vs. il 2020, dopo una generale riduzione osservata tra il 2020 e 2019. In particolare, significativo l'aumento della percentuale dei pTis e la riduzione percentuale dei pT3.

Lo stato linfonodale (pN) è risultato in aumento nel 2021 per le categorie pN0 e pN1a, a fronte di una riduzione per tutte le altre categorie (Tab. 18 e Figg. 16-17).

pT	Anno 2019		Anno 2020		Anno 2021		2020 vs. 2019		2021 vs. 2020	
	N	%	N	%	N	%	Δ N	Δ %	Δ N	Δ %
pTis	145	6,6%	104	5,3%	199	9,1%	-41	-28,3%	95	91,3%
pT1	214	9,8%	207	10,6%	240	11,0%	-7	-3,3%	33	15,9%
pT2	321	14,6%	297	15,2%	338	15,4%	-24	-7,5%	41	13,8%
pT3	1.085	49,5%	934	47,8%	977	44,6%	-151	-13,9%	43	4,6%
pT4	429	19,6%	414	21,2%	435	19,9%	-15	-3,5%	21	5,1%
Totale	2.194	100,0%	1.956	100,0%	2.189	100,0%	-238	-10,8%	233	11,9%

TABELLA 17. Confronto tra il 2019, il 2020 e il 2021 della distribuzione dello stadio del tumore pT nei carcinomi del colon retto operati senza terapia neoadiuvante: differenza numerica e percentuale

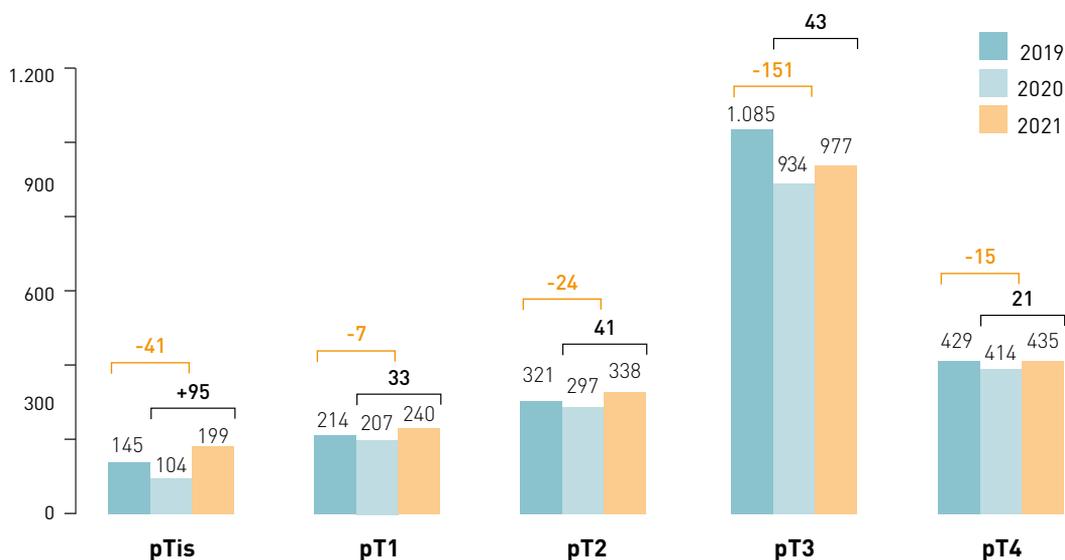


FIGURA 14. Differenza numerica fra tumori del colon-retto dello stesso stadio pT operati senza terapia neoadiuvante. Anni 2019-2021

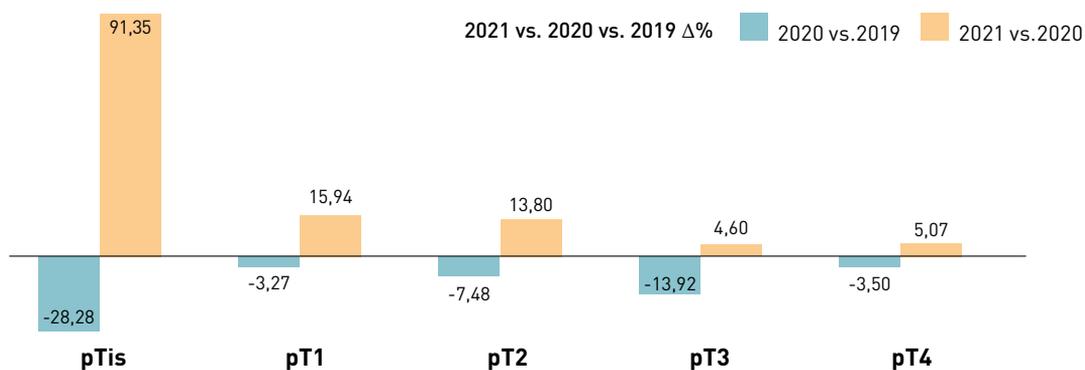


FIGURA 15. Differenza percentuale nei diversi stadi pT dei tumori del colon-retto operati senza terapia neoadiuvante nel 2020 verso il 2019 e nel 2021 verso il 2020

pN	Anno 2019		Anno 2020		Anno 2021		2020 vs. 2019		2021 vs. 2020	
	N	%	N	%	N	%	Δ N	Δ %	Δ N	Δ %
pN0	1.353	61,7%	1.193	61,0%	1.444	66,0%	-160	-11,8%	251	21,0%
pN1a	226	10,3%	196	10,0%	239	10,9%	-30	-13,3%	43	21,9%
pN1b	203	9,3%	201	10,3%	185	8,5%	-2	-1,0%	-16	-8,0%
pN1c	115	5,2%	74	3,8%	60	2,7%	-41	-35,7%	-14	-18,9%
pN2	147	6,7%	149	7,6%	134	6,1%	2	1,4%	-15	-10,1%
pN3	150	6,8%	143	7,3%	127	5,8%	-7	-4,7%	-16	-11,2%
Totale	2.194	100,0%	1.956	100,0%	2.189	100,0%	//	//	//	//

TABELLA 18. Confronto tra il 2019, il 2020 e il 2021 della distribuzione dei tumori del colon retto operati senza terapia neoadiuvante secondo lo stato linfonodale (pN): differenza numerica e percentuale

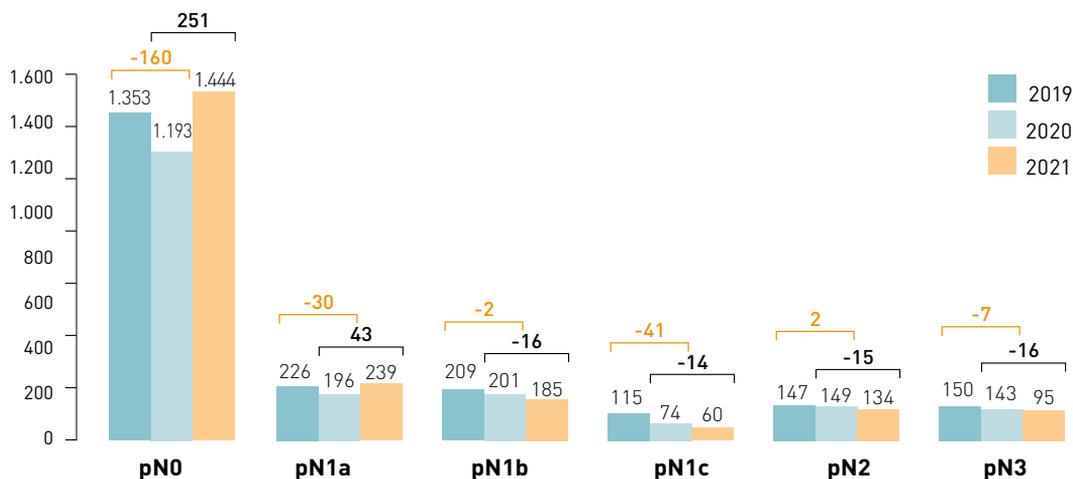


FIGURA 16. Differenza numerica fra tumori del colon-retto dello stesso stadio pN operati senza terapia neoadiuvante. Anni 2019-2021

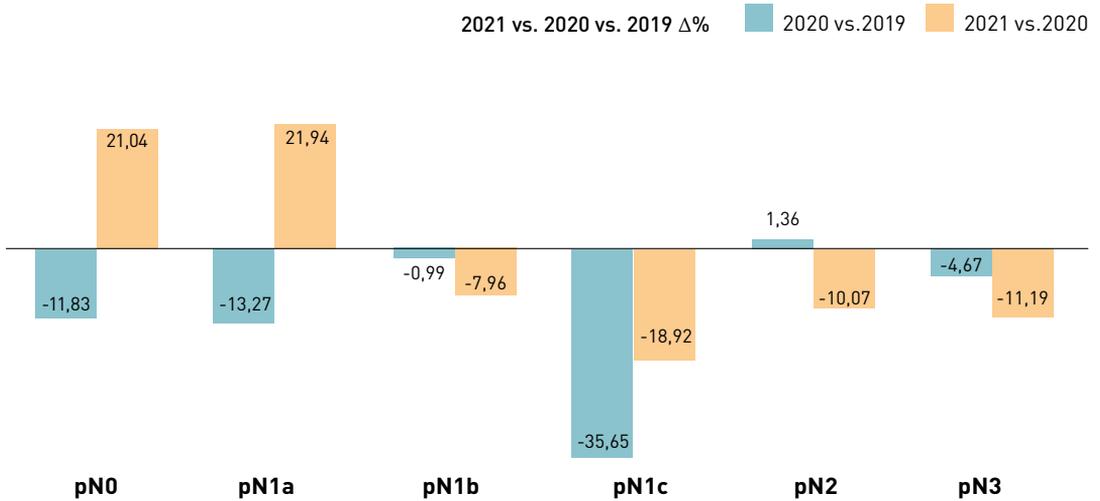


FIGURA 17. Distribuzione % dei tumori del colon-retto operati senza terapia neoadiuvante secondo il pN. Anni 2019-2021

I risultati di questa indagine aggiornata fanno emergere, in generale e per entrambi i tumori, un aumento dei casi operati nel 2021 rispetto al 2020 e un aumento della percentuale dei tumori pTis nel 2021 rispetto agli anni precedenti, sia nella mammella che nel colon retto, a conferma di una ripresa dell'attività di screening oncologici. Va inoltre segnalato un aumento in entrambi i tumori delle categorie N0 e N1a, verosimile indicatore di una presa in carico più precoce dei tumori diagnosticati.

Certamente, conclusioni più precise delle variazioni di incidenza dei diversi stadi tumorali, indipendentemente dalla operabilità, saranno possibili non appena i Registri Tumori renderanno disponibili i dati di incidenza tumorale per gli anni considerati.

3 Neoplasie per singole sedi

3.1 Vie aerodigestive superiori (Testa e collo)

Marco C. Merlano¹, Ornella Garrone²

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

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

VADS	
Incidenza	Nel 2020, sono state stimate circa 9.900 nuove diagnosi (uomini = 7.300; donne = 2.600). Le stime per il 2022 non sono disponibili
Mortalità	Nel 2020, sono stati stimati 4.100 decessi (uomini = 2.900; donne = 1.200). Le stime per il 2022 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	Incidenza 2010-2014, follow-up 2018: 59% negli uomini, 62% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	72% negli uomini, 76% nelle donne
Prevalenza*	Sono 57.900 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del testa-collo (uomini = 36.100; donne = 21.800)

*Esclusi i tumori della laringe

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

La prevenzione terziaria si basa sulla chirurgia, la radioterapia e la terapia medica (chemioterapia, immunoterapia) nei casi avanzati combinate fra loro. I miglioramenti delle tecniche chirurgiche, in particolare grazie all'introduzione della chirurgia robo-

tica, e radioterapiche hanno ridotto considerevolmente le sequele post-trattamento, migliorando la qualità di vita dei pazienti. La prognosi varia molto in base allo stadio di malattia: nei casi che si presentano senza interessamento linfonodale, la sopravvivenza a 5 anni supera l'80% utilizzando la chirurgia o la radioterapia o la loro combinazione. L'interessamento linfonodale invece determina una netta riduzione della sopravvivenza che si attesta intorno al 50% (ma scende fino al 10-20% nelle forme con interessamento linfonodale massivo). In questi casi è spesso necessario associare anche la chemioterapia che trova indicazione insieme alla radioterapia nel trattamento post-operatorio o nei trattamenti radio-chemioterapici esclusivi nei casi non operabili. La malattia recidivata può, anche se raramente, essere nuovamente resecata o radio-trattata, e, soprattutto nel primo caso, si possono avere risultati ottimi in alcuni pazienti, in particolare quando si possano rimuovere metastasi polmonari isolate. Tuttavia, nella maggioranza dei casi il trattamento medico è il solo possibile.

La chemioterapia oggi, nei casi che presentano l'espressione di una particolare proteina chiamata PD-L1 e che rappresentano circa 85% del totale, si basa sull'associazione di cisplatino, il fluorouracile e immunoterapia con un anticorpo che blocca l'effetto della proteina PD-L1, impedendo il legame con il suo recettore PD-1 espresso sulle cellule immunitarie. Nei casi che presentano una molto elevata espressione di PD-L1 può bastare la sola somministrazione dell'immunoterapia.

L'immunoterapia, sia da sola che in associazione con chemioterapia, offre un significativo aumento della sopravvivenza mediana che si attesta su circa 15 mesi. Il dato più importante è però l'osservazione che la curva di sopravvivenza in questi pazienti forma un plateau dopo circa due anni, che si protrae nel tempo facendo ipotizzare che il numero dei lungo sopravvissuti possa restare fra il 30% e il 40%. La scelta fra immunoterapia sola o combinata con chemioterapia è basata sulle caratteristiche cliniche del paziente (presenza di sintomi importanti, età, comorbidità) e su quelle del tumore (velocità di crescita, espressione di PD-L1).

Al contrario, nei pazienti che non presentano espressione di PD-L1, l'immunoterapia non ha alcun effetto e il trattamento si basa solo sulla chemioterapia con cisplatino e fluorouracile o taxani e cetuximab, variamente combinati fra loro. La sopravvivenza mediana in questi casi è di poco superiore ai 10 mesi. L'immunoterapia ha dimostrato di essere attiva anche in seconda linea di trattamento, dopo chemioterapia, con la possibilità di indurre una quota di lungo sopravvissuti che, per quanto limitata (10-15% dei casi totali), sembrano mantenersi oltre i tre anni dall'inizio del trattamento. Ad oggi non esistono dati per aiutarci a chiarire il ruolo dell'immunoterapia dopo una precedente immunoterapia o immuno-chemioterapia.

Infine, la tossicità legata all'immunoterapia è risultata minore per incidenza e impatto sulla qualità di vita rispetto a quella legata alla chemioterapia. Va però sottolineato che l'identificazione precoce delle tossicità eventualmente indotte, tutte riconducibili alla comparsa di reazioni autoimmuni, è di fondamentale importanza per evitare danni maggiori. In generale comunque, i risultati sono così positivi da aver indotto alla registrazione accelerata, da parte delle agenzie regolatorie Americana (FDA) ed Europea (EMA), di questo nuovo approccio. Studi sono in corso sia per ottimizzare i farmaci immunoterapici attualmente esistenti, sia per valutare nei tumori della testa e collo i moltissimi nuovi farmaci in fase sperimentale.

3.2 Esofago

Alberto GianLuigi Luporini

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

ESOFAGO	
Incidenza	Nel 2020, sono state stimate circa 2.400 nuove diagnosi (uomini = 1.700; donne = 700). Le stime per il 2022 non sono disponibili
Mortalità	Nel 2020, sono stati stimati 1.900 decessi per tumori dell'esofago (uomini = 1.400; donne = 500) Le stime per il 2022 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	13% negli uomini e 22% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	Stima non disponibile
Prevalenza	Sono 7.100 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore dell'esofago (uomini = 5.100; donne = 2.000)

L'elevata mortalità di un tumore relativamente raro come il tumore dell'esofago impone di incrementare gli sforzi a partire dalla prevenzione primaria, con riferimento ai principali fattori di rischio associati a tale patologia quali fumo, alcool, obesità e reflusso gastroesofageo. Le differenze nella distribuzione geografica dei principali tipi di tumore dell'esofago, carcinoma a cellule squamose (SCC) e adenocarcinoma (AC) sono da attribuire ai differenti fattori eziologici implicati nello sviluppo della malattia: consumo di bevande alcoliche e abitudine al fumo per il carcinoma squamoso, malattia da reflusso e obesità per l'adenocarcinoma e ciò spiega l'incremento di incidenza dell'adenocarcinoma dell'esofago nel mondo occidentale; ad oggi infatti, in molti Paesi dell'Unione Europea, l'adenocarcinoma ha superato lo squamoso diventando l'istotipo maggiormente rappresentato.

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

La pianificazione condivisa di un percorso diagnostico/terapeutico del carcinoma dell'esofago non può prescindere da una valutazione multidisciplinare (chirurgo dedicato alla patologia, oncologo medico, radioterapista, endoscopista, anatomopatologo, nutrizionista) che possa offrire al paziente le maggiori possibilità di controllo della patologia e, quando possibile, di guarigione.

Dopo accurato staging, l'approccio multidisciplinare ai pazienti con tumore dell'esofago ha portato a diversificare i percorsi di cura in base ai due istotipi principali, in attesa che maturino i dati con impiego di farmaci a bersaglio molecolare e più recentemente immunoterapia che confermino efficacia in risposte obiettive e beneficio in sopravvivenza anche nei pazienti con tumore dell'esofago.

Se il trattamento endoscopico rappresenta una valida opzione terapeutica nei tumori limitati a mucosa e sottomucosa (pTis; pT1a-T1b), l'esofagectomia è il trattamento di scelta nei tumori in stadio iniziale oltre l'early stage (cT1b-T2, N0) e nei pazienti fit per chirurgia, sia nello squamoso che nell'adenocarcinoma.

Nei tumori squamosi, il trattamento concomitante chemioradioterapico neoadiuvante è il trattamento raccomandato negli stadi iniziali e localmente avanzati potenzialmente operabili (cT1b-T2, N+; cT3-T4a, ogni N) e il trattamento chemioradioterapico definitivo è un'opzione appropriata per i pazienti che ottengono risposta completa dopo il trattamento chemioradioterapico, limitando il ruolo della chirurgia in caso di ricaduta locale (chirurgia di salvataggio). Il trattamento chemioradioterapico definitivo si somministra inoltre nei tumori non resecabili (cT4b) ed è il trattamento di prima scelta nel carcinoma squamoso dell'esofago cervicale. Nell'adenocarcinoma, le varie opzioni di trattamento degli stadi iniziali e localmente avanzati potenzialmente aggredibili chirurgicamente (cT1b-T2, N+; cT3-T4a, ogni N) includono il trattamento chemioradioterapico neoadiuvante, il trattamento chemioterapico perioperatorio e la chemioterapia neoadiuvante, ma la resezione chirurgica mantiene la sua centralità nella strategia terapeutica e il trattamento chemioradioterapico definitivo si limita ai tumori non resecabili o nei pazienti con severe comorbidità.

Negli ultimi anni, i recenti e incoraggianti dati disponibili con l'utilizzo di agenti immunoterapici hanno aperto ad un loro impiego nel trattamento dei tumori dell'esofago sia nella fase adiuvante che nel setting avanzato o metastatico. Infatti, dopo l'intervento chirurgico e relativamente ai pazienti sottoposti a trattamento chemioradioterapico neoadiuvante, trova ad oggi indicazione in monoterapia un trattamento immunoterapico (nivolumab) nei tumori che presentano malattia patologica residua. Nella malattia avanzata o metastatica, i risultati indirizzano verso l'impiego di immunoterapia sia in prima linea (nivolumab, pembrolizumab) in associazione a chemioterapia a base di platino e fluorouracile nei tumori HER2 negativi e che presentano espressione di PD-L1, sia in seconda linea metastatica (nivolumab) in monoterapia per il trattamento di pazienti con carcinoma dell'esofago istotipo squamoso pretrattato con chemioterapia.

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

3.3 Stomaco

Ferdinando De Vita

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

STOMACO	
Incidenza	Nel 2022, sono state stimate circa 14.700 nuove diagnosi (uomini = 8.800; donne = 5.900)
Mortalità	Nel 2021, sono stimati 8.500 decessi (uomini = 5.100; donne = 3.400) Le stime per il 2022 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	30% negli uomini e 35% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	53% negli uomini e 59% nelle donne
Prevalenza	Sono 82.400 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore dello stomaco (uomini = 50.300; donne = 32.100)

Il carcinoma gastrico rappresenta una neoplasia aggressiva con una prognosi particolarmente infausta sia per l'elevato tasso di recidive anche dopo chirurgia radicale che per la frequente presentazione in fase avanzata. La sopravvivenza a 5 anni in Europa, pari al 25%, colloca questo tumore tra quelli a peggior prognosi; in Italia, come in altri Paesi dell'Europa meridionale, la sopravvivenza a 5 anni è relativamente più elevata (32%). La chirurgia (gastrectomia totale/subtotale) con linfadenectomia D2, rappresenta il trattamento principale ad intento curativo nei pazienti con tumore dello stomaco e della giunzione gastro-esofagea. L'elevato tasso di recidive loco-regionali o a distanza dopo trattamento chirurgico esclusivo ha portato, nel corso degli anni, a sviluppare un approccio multimodale nella malattia operabile basato sull'impiego preferenziale di una chemioterapia perioperatoria con il regime FLOT che attualmente rappresenta lo schema di riferimento in questo setting. Il trattamento del carcinoma gastrico avanzato è rappresentato dalla chemioterapia (preferita la doppietta con un platino ed il 5-fluorouracile) che ha dimostrato un vantaggio significativo in sopravvivenza globale rispetto alla migliore terapia di supporto (BSC). L'impiego di farmaci a bersaglio molecolare ha, ad oggi, prodotto risultati modesti soprattutto per la spiccata eterogeneità temporo-spaziale evidenziata da questo tumore. Il recettore HER-2 è sicuramente il target molecolare più studiato: espresso in circa il 20% delle neoplasie gastriche, soprattutto prossimali e con istotipo intestinale, rappresenta un fattore predittivo positivo per la terapia con trastuzumab. In questo sottogruppo l'aggiunta del trastuzumab alla chemioterapia ha prodotto un vantaggio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza globale rispetto alla chemioterapia da sola. Promettenti appaiono i risultati dell'immunoterapia: la combinazione del nivolumab con la chemioterapia ha prodotto un vantaggio statisticamente significativo e clinicamente rilevante in termini di OS e PFS nei pazienti con malattia metastatica, in particolare in presenza di una espressione del PD-L1 secondo CPS >5. Il 40-50% circa dei pazien-

ti in progressione dopo una prima linea di trattamento è eleggibile per una terapia di seconda linea. I migliori risultati in questo setting sono stati ottenuti con l'utilizzo dell'antiangiogenetico ramucirumab: sia in monoterapia che in combinazione con il paclitaxel settimanale, la terapia antiangiogenetica ha mostrato una superiore efficacia rispetto al braccio di controllo in termini di sopravvivenza globale; alla luce di questi risultati, l'impiego del ramucirumab da solo o in associazione al paclitaxel rappresenta l'opzione terapeutica di riferimento al momento della progressione nei pazienti con performance status 0-1. Nei pazienti in progressione ad una terapia di seconda linea che continuino a presentare un soddisfacente PS, una nuova fluoropirimidina orale (trifluridina/tipiracil) ha mostrato la capacità di migliorare significativamente l'OS, il PFS e il tempo al deterioramento del PS rispetto alla BSC con un accettabile profilo di tollerabilità.

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

3.4 Colon e retto

Carmine Pinto

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

COLON-RETTO	
Incidenza	Nel 2022, sono state stimate circa 48.100 nuove diagnosi (uomini = 26.000; donne = 22.100)
Mortalità	Nel 2021, sono stimati 21.700 decessi (uomini = 11.500; donne = 10.200). Le stime per il 2022 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	65% negli uomini e 66% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	77% negli uomini e 79% nelle donne
Prevalenza	Sono 513.500 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del colon retto (uomini = 280.300; donne = 233.200)

I tumori del colon-retto si riconducono a stili di vita e familiarità. Fattori di rischio sono rappresentati da eccessivo consumo di carni rosse e di insaccati, farine e zuccheri raffinati, sovrappeso e ridotta attività fisica, fumo ed eccesso di alcool. Fattori di protezione sono rappresentati dal consumo di frutta e verdure, carboidrati non raffinati,

vitamina D e calcio e dalla somministrazione di antinfiammatori non steroidei per lungo tempo. Ulteriori condizioni di rischio sono costituite dalla malattia di Crohn e dalla rettocolite ulcerosa. Suscettibilità ereditarie (2-5%) riconducibili a sindromi in cui sono state identificate mutazioni genetiche sono la poliposi adenomatosa familiare (FAP) e la sindrome di Lynch. La diagnosi viene effettuata con pancoloscopia e biopsia per esame istologico.

La stadiazione richiede l'esecuzione di TC torace-addome-pelvi. Nei tumori del retto medio-basso è necessaria l'esecuzione di RM pelvica. L'introduzione dello screening nazionale per l'identificazione dei precursori e la diagnosi precoce dei tumori del colon-retto mediante la ricerca del sangue occulto nelle feci insieme al progresso dei trattamenti hanno prodotto un significativo miglioramento nelle percentuali di guarigioni e nella sopravvivenza in questa patologia neoplastica. Per i tumori localizzati (stadio I-III) è indicata la chirurgia resettiva per via laparoscopica o laparotomica, cui far seguire negli stadi II ad alto rischio e III una chemioterapia adiuvante a base di fluoropirimidina e oxaliplatino. Per i tumori del retto medio-basso localmente avanzati la chirurgia deve essere preceduta da chemio-radioterapia *long course* pre-operatoria con fluoropirimidina. Alla chirurgia fa seguito una chemioterapia adiuvante con una combinazione a base di fluoropirimidina e oxaliplatino. Recenti studi sostengono l'utilizzo della radioterapia *short course* pre-operatoria e di una chemioterapia di induzione nell'ambito di una strategia di una *total neoadjuvant therapy* (TNT). Nei pazienti con tumore del retto e instabilità dei microsatelliti (H-MSI), che rappresentano circa il 10% in questo setting, il dostarlimab, un anticorpo anti-PD1, ha prodotto risposte cliniche complete aprendo una nuova prospettiva di trattamento (questo farmaco, al momento della stesura di questo volume, non è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale).

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

Nei pazienti con tumore metastatico e instabilità dei microsatelliti (H-MSI), che rappresentano circa il 4% di questo setting, è stata evidenziata in prima linea la maggiore efficacia del checkpoint inibitore anti-PD1 pembrolizumab rispetto alla chemioterapia. Risultati promettenti sono stati ottenuti anche con l'anti-PD1 nivolumab in monoterapia ed in combinazione con l'anti-CTL4 ipilimumab (entrambi questi farmaci al momento della stesura di questo volume non sono rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale). In pazienti pretrattati con mutazioni di BRAF (circa il 6-9%) è risultata efficace la combinazione dell'anti-BRAF encorafenib con il cetuximab. In pazienti pretrattati con la mutazione di KRAS^{G12C} (circa il 3-4%) si sono dimostrati attivi due farmaci inibitori selettivi di KRAS^{G12C} l'adagrasib ed il sotorasib in monoterapia e particolar-

mente in combinazione rispettivamente con gli anticorpi anti-EGFR cetuximab e panitumumab (nessuno di questi due farmaci al momento della stesura di questo volume è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale). In pazienti pretrattati viene valutata anche l'amplificazione di HER2. Nei pazienti con test positivo, e cioè immunistochemica HER2+++ o HER2++ e conferma ISH (circa il 3-4%), il trattamento con trastuzumab e lapatinib si è dimostrato attivo, e risultati positivi sono stati ottenuti con la combinazione pertuzumab e trastuzumab e con l'anticorpo coniugato deruxtecán trastuzumab (nessuno di questi trattamenti anti-HER2 è, al momento della stesura di questo volume, rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale). Nei pazienti con metastasi epatiche o polmonari resecabili o diventate resecabili dopo chemioterapia è indicata la chirurgia.

3.5 Fegato

Carmine Pinto

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

FEGATO	
Incidenza	Nel 2022, sono state stimate circa 12.100 nuove diagnosi (rapporto U:D 2:1).
Mortalità	Le stime per il 2022 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	22% negli uomini e 22% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	40% negli uomini e 39% nelle donne
Prevalenza	Sono 33.800 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del fegato (uomini = 25.300; donne = 8.500)

Oltre il 70% dei casi di tumori primitivi del fegato è riconducibile a fattori di rischio noti, quali l'infezione da virus dell'epatite C (HCV) e da virus dell'epatite B (HBV). Nelle aree del Nord Italia circa un terzo dei tumori del fegato è peraltro attribuibile all'abuso di bevande alcoliche. Ulteriori fattori di rischio sono rappresentati da aflatossine (in particolare Asia orientale e Africa sub-Sahariana) assunte con l'alimentazione, emocromatosi, deficit di alfa-1-antitripsina, obesità (specie se complicata da presenza di diabete) e steatoepatite non alcolica. Anche il fumo di tabacco è stato riconosciuto tra i fattori di rischio.

Un impatto positivo sull'incidenza di questa patologia è riportato all'introduzione della vaccinazione anti-HBV e alle terapie antivirali per l'HCV. Un ampio studio epidemiologico nella popolazione con epatite cronica B e C ha evidenziato che l'utilizzo di basse dosi di acido acetilsalicilico era associato a un minor rischio di insorgenza di epatocarcinoma e di mortalità correlata alla patologia epatica. Questo dato richiede però conferma in uno studio clinico randomizzato. Imaging (ecografia, TC e RM), biopsia con esame istologico e dosaggio dell'alfa-fetoproteina nel sangue sono utilizzate nella diagnostica e stadiazione. La definizione del trattamento è correlata all'estensione (in particolare locale) di malattia e allo stato di funzionalità epatica. La

Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Classification ha correlato gli stadi di malattia con la modalità di trattamento. Nello stadio iniziale i pazienti con sufficiente parenchima epatico funzionante possono essere sottoposti a trattamento chirurgico che si configura dalla resezione fino al trapianto di fegato. Negli stadi intermedi sono indicati trattamenti ablativi locali con radiofrequenza e di chemio-embolizzazione attraverso catetere arterioso (TACE).

Negli stadi avanzati di malattia i pazienti con buona funzionalità epatica (Child A) possono essere sottoposti a terapia sistemica. Il sorafenib, un inibitore multichinasico, è stato il primo farmaco che si è dimostrato attivo per via sistemica migliorando la sopravvivenza in questa patologia. Il lenvatinib, anch'esso un farmaco multi-tirosinchinasi inibitore, è stato confrontato con il sorafenib, mostrando uguale efficacia in termini di sopravvivenza, ma con un differente profilo di tossicità. La combinazione di atezolizumab, un checkpoint inibitore anti-PD-L1 con il bevacizumab, un anticorpo monoclonale anti-VEGF confrontato con il sorafenib ha dimostrato un significativo vantaggio in sopravvivenza. Un vantaggio in sopravvivenza rispetto al sorafenib è stato evidenziato anche con la combinazione tremelimumab, un anticorpo anti-CTLA4, e durvalumab, un anticorpo anti-PD-L1 (anche se, al momento della stesura di questo volume, questa combinazione non è ancora prescrivibile a carico del Servizio Sanitario Nazionale).

Nel setting dei pazienti pretrattati con sorafenib due inibitori multichinasici, il regorafenib ed il cabozantinib, hanno dimostrato entrambi efficacia clinica. Nel gruppo di pazienti pretrattati con valori di alfa-FP nel sangue ≥ 400 ng/ml, si è dimostrato attivo il ramucirumab, un anticorpo monoclonale anti-VEGFR-2 (che non è prescrivibile, ad oggi, a carico del Servizio Sanitario Nazionale). Il tivantinib, un selettivo inibitore di c-Met, in pazienti già sottoposti ad una precedente terapia sistemica non ha dimostrato vantaggi in sopravvivenza. Sono in corso diversi trials clinici che valutano la combinazione di checkpoint inibitori anti-PD1 e anti-PDL1 con farmaci inibitori multichinasici. La Selective Internal Radiotherapy (SIRT) con microsferiche caricate con ^{90}Y iniettate attraverso l'arteria epatica confrontate con il sorafenib non ha determinato vantaggi sia in termini di sopravvivenza globale che di sopravvivenza libera da progressione, presentando tuttavia una migliore tollerabilità e un impatto positivo sulla qualità di vita. La chemioterapia sistemica nell'epatocarcinoma presenta scarsa efficacia.

3.6 Pancreas

Carmine Pinto

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

PANCREAS	
Incidenza	Nel 2022, sono state stimate circa 14.500 nuove diagnosi (uomini = 6.600; donne = 7.900)
Mortalità	Nel 2021, sono stimati 12.900 decessi (uomini = 6.300; donne = 6.600). Le stime per il 2022 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	11% negli uomini e 12% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	31% negli uomini e 28% nelle donne
Prevalenza	Sono 21.200 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del pancreas (uomini = 11.000; donne = 10.100)

Il fumo di sigaretta è il fattore di rischio maggiormente associato alla probabilità di sviluppare un carcinoma pancreatico. Altri fattori di rischio sono rappresentati dall'obesità, dalla ridotta attività fisica, dall'elevato consumo di alcol e di grassi saturi, e dalla scarsa assunzione di verdure e frutta fresca. Tra le patologie d'organo sono considerate condizioni di rischio la pancreatite cronica, il diabete mellito e la pregressa gastrectomia. Una storia familiare viene rilevata fino al 10% dei pazienti ed in alcuni casi rientra nel contesto di sindromi quali la sindrome di Peutz-Jeghers, la sindrome familiare con nevi atipici multipli e melanoma, la mutazione germline del gene BRCA2, la pancreatite ereditaria e la sindrome di Lynch. La presenza di varianti dei loci genomici dei gruppi sanguigni ABO (in particolare nei gruppi non 0) è stata correlata ad una maggiore tendenza a sviluppare tumori pancreatici. La valutazione diagnostica e di stadiazione può richiedere l'esecuzione di eco-endoscopia, TC e RM, completati da prelievo biptico mirato; indicativa risulta la valutazione dei livelli del CA19.9 nel sangue. Meno del 20% dei pazienti è candidabile a una chirurgia con intento "curativo", con una sopravvivenza a 5 anni di circa il 20%.

Nei pazienti sottoposti a chirurgia la chemioterapia adiuvante con 5-fluorouracile/acido folinico o gemcitabina migliora la sopravvivenza globale rispetto alla sola chirurgia. Nel trattamento adiuvante la gemcitabina presenta gli stessi risultati in sopravvivenza globale del 5-fluorouracile/acido folinico. Il regime gemcitabina/capecitabina confrontato con la sola gemcitabina ha evidenziato un vantaggio in sopravvivenza anche se con limiti metodologici e di follow up dello studio. Un vantaggio in terapia adiuvante, sia in sopravvivenza libera da malattia che in sopravvivenza globale, è stato riportato per il regime a 3 farmaci contenente 5-fluorouracile/acido folinico, oxaliplatino e irinotecan (FOLFIRINOX) quando confrontato con la sola gemcitabina, presentando tuttavia questo regime una maggiore tossicità. Il regime nab-paclitaxel/gemcitabina in confronto con la sola gemcitabina nella terapia adiuvante del carcinoma del pancreas non ha raggiunto l'end point primario dello studio in sopravvi-

venza libera da malattia. L'efficacia della radio-chemioterapia post-operatoria appare limitata ai pazienti con chirurgia non radicale. Nella malattia localmente avanzata la chemioterapia o la chemio-radioterapia possono essere seguite da chirurgia per i casi che raggiungono l'operabilità, e anche da chemioterapia e chemio-radioterapia postchirurgica; i regimi di chemioterapia neoadiuvante maggiormente impiegati sono il FOLFIRINOX e l'associazione nab-paclitaxel/gemcitabina.

Nella malattia metastatica è indicata la chemioterapia con intento palliativo, ed il farmaco che per lungo tempo ha rappresentato il trattamento di riferimento è stato la gemcitabina, con una sopravvivenza mediana di circa 6 mesi, e con questo farmaco, che rappresenta ancora il trattamento per i pazienti non suscettibili di una terapia di combinazione a più farmaci, si sono confrontati diversi regimi di chemioterapia. Sia il regime FOLFIRINOX che l'associazione di nab-paclitaxel/gemcitabina hanno dimostrato un vantaggio significativo rispetto alla gemcitabina in risposte obiettive, sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale. Nei pazienti con mutazioni dei geni BRACA-1 e BRACA-2 (circa il 4-7%) che hanno ottenuto un controllo di malattia con un regime di chemioterapia contenente un composto del platino (FOLFIRINOX, cisplatino/gemcitabina), la somministrazione come terapia di mantenimento del farmaco PARP inibitore olaparib determina un significativo aumento della sopravvivenza libera da progressione (al momento della stesura di questo volume, olaparib non è prescrivibile a carico del Servizio Sanitario Nazionale).

Un recente trial ha evidenziato nella popolazione KRASwt, che rappresenta circa il 10-15% degli adenocarcinomi del pancreas, un vantaggio in sopravvivenza della combinazione nimotuzumab, un anticorpo anti-EGFR, e gemcitabina rispetto alla sola chemioterapia.

3.7 Colecisti e vie biliari

Francesco Pantano¹, Michele Iuliani², Sonia Simonetti³, Giuseppe Tonini⁴

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

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

³Oncologia Medica ed Oncologia Traslazionale, Università Campus Bio-Medico di Roma – s.simonetti@unicampus.it

⁴Oncologia Medica ed Oncologia Traslazionale, Università Campus Bio-Medico di Roma – g.tonini@policlinicocampus.it

COLECISTI E VIE BILIARI	
Incidenza	Nel 2020, sono state stimate circa 5.400 nuove diagnosi (uomini = 2.400; donne = 3.000). Le stime per il 2022 non sono disponibili
Mortalità	Le stime per il 2022 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	Le stime per il 2022 non sono disponibili. Per il 2020, le stime erano del 17% negli uomini e 15% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	Le stime per il 2021 non sono disponibili
Prevalenza	Sono circa 12.700 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore della colecisti e vie biliari

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

La presenza di calcoli biliari (si ritrovano nell'80-85% degli affetti) e di infiammazione cronica del dotto biliare (colangite cronica) rappresentano i principali fattori di rischio per questa malattia. Inoltre, le malattie infiammatorie croniche dell'intestino, l'obesità, il fumo e l'esposizione a vari agenti ambientali (diossine, nitrosamine, radon e asbesto) sono correlate ad un aumentato rischio di insorgenza di queste neoplasie. La familiarità esiste, ma poiché il tumore ha una bassa frequenza, il rischio è basso. Ad oggi non esistono metodi per la diagnosi precoce del carcinoma delle vie biliari, in quanto la malattia è di solito per lungo tempo asintomatica. Non esistono, infatti, test di screening o esami diagnostici di routine in grado di identificarla in stadio precoce quando è ancora possibile la rimozione chirurgica. Nella maggior parte dei casi i tumori delle vie biliari sono, infatti, diagnosticati in fase avanzata quando compare il segno più comune rappresentato dall'ittero causato dall'ostruzione del dotto biliare.

Una resezione completa con margini negativi rimane l'unico potenziale trattamento curativo per i pazienti con patologia apprezzabile con intervento chirurgico. Il tipo di procedura chirurgica per un tumore trattabile chirurgicamente si basa sulla sua posizione anatomica all'interno del tratto biliare. Nei pazienti con tumore alla colecisti resecabile, la resezione ottimale consiste nella colecistectomia con una limitata resezione e linfadenectomia portale per asportare il tumore con i margini negativi.

Alcuni studi clinici evidenziano l'efficacia di un trattamento adiuvante con 5-fluorouracile o gemcitabina nei pazienti con carcinoma della colecisti e delle vie biliari intra- ed extra-epatiche sottoposti a resezione con intento curativo.

Tuttavia, la maggior parte dei pazienti con tumore delle vie biliari si presenta alla diagnosi con malattia localmente avanzata o metastatica e, anche dopo una resezione radicale e potenzialmente curativa, la recidiva si manifesta in circa il 60% dei casi, prevalentemente nei primi due anni dall'intervento chirurgico. Il tumore risponde poco alla radioterapia e la chemioterapia rappresenta il principale approccio terapeutico efficace nei pazienti non resecabili o con recidiva di malattia. Gemcitabina e fluorpirimidine hanno dei tassi di risposta relativamente modesti (<30%) con un beneficio marginale in termini di sopravvivenza. La chemioterapia di associazione del cisplatino alla gemcitabina ha un significativo vantaggio in termini di maggiori risposte e maggior sopravvivenza rispetto alla sola gemcitabina. Dato l'elevato grado di instabilità dei microsattelliti nei pazienti con neoplasia delle vie biliari, recentemente è stato preso in considerazione l'approccio immunoterapico come potenziale nuovo trattamento. A questo proposito i dati dello studio di Fase III TOPAZ-1, presentati all'ASCO 2022, hanno dimostrato come la combinazione di un trattamento immunoterapico con durvalumab e la chemioterapia aumentava significativamente la sopravvivenza.

I dati riguardanti i trattamenti di combinazione in II linea sono ancora parziali e, pertanto, non è ancora ben definito il tipo di schema terapeutico più appropriato in questo setting. Globalmente, i benefici della chemioterapia restano marginali. Per questa ragione molta attenzione è stata dedicata in questi anni alla caratterizzazione molecolare della malattia che ha permesso di identificare alterazioni potenzialmente bersaglio di farmaci specifici. Nel CCA intraepatico i risultati più promettenti derivano

da inibitori specifici di FGFR2 e IDH1 che hanno mostrato un alto tasso di risposta in pazienti con mutazioni a carico di questi due geni. A tal riguardo due inibitori selettivi di FGFR, pemigatinib e infigratinib, e un inibitore di IDH1, ivosidenib, hanno ricevuto recentemente l'approvazione FDA e EMA (solo il pemigatinib) nei pazienti con CCA avanzato refrattario alla chemioterapia.

3.8 Polmone

Giuseppe Altavilla¹, Massimo Di Maio²

¹ Ordinario f.r. Oncologia Medica, Università degli Studi di Messina – giuseppe.altavilla@unime.it

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

POLMONE	
Incidenza	Nel 2022, sono state stimate circa 43.900 nuove diagnosi (uomini = 29.300; donne = 14.600). È la seconda neoplasia più frequente negli uomini (15%) e la terza nelle donne (6%)
Mortalità	Nel 2021, sono stimati 34.000 decessi per tumori del polmone (uomini = 23.100; donne = 10.900). Le stime per il 2022 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	16% negli uomini e 23% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	37% negli uomini e 44% nelle donne
Prevalenza	Sono 117.800 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del polmone (uomini = 77.200; donne = 40.600)

L'elevata incidenza di tumore del polmone, sia negli uomini che nelle donne, e le statistiche di mortalità legata a questo tumore, impongono di non dimenticare mai l'importanza della prevenzione primaria, e in particolare della lotta al fumo, principale fattore di rischio. La maggior parte dei casi di tumore del polmone corrisponde all'istologia non a piccole cellule (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), mentre il microcitoma polmonare (tumore a piccole cellule, SCLC) rappresenta la minoranza dei casi.

Ad oggi, una percentuale limitata dei casi di NSCLC viene diagnosticata in stadio iniziale (nel quale i pazienti sono potenzialmente candidati all'intervento chirurgico, eventualmente seguito da chemioterapia allo scopo di ridurre il rischio di recidiva) o in stadio localmente avanzato (nel quale il trattamento si basa sull'impiego di chemioterapia, radioterapia ed eventualmente, al loro completamento, immunoterapia). Lo screening per il tumore del polmone nei soggetti a rischio (forti fumatori) ha dimostrato una riduzione della mortalità tumore-specifica e un significativo incremento delle chance di diagnosi in stadio iniziale. Ad oggi, in Italia, lo screening per il tumore del polmone non è inserito nei programmi pubblici, ma esiste una raccomandazione positiva forte nelle linee guida AIOM 2021 ("In soggetti fumatori o ex-fumatori che hanno fumato almeno 15 sigarette al giorno per più di 25 anni, oppure almeno 10 sigarette al giorno per più di 30 anni, oppure che hanno smesso di fumare meno di 10 anni prima, uno screening annuale mediante TC torace dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima scelta"). Nel 2022 è partito R.I.S.P., un programma multicentri-

co di diagnosi precoce del tumore al polmone con TAC torace, che si prefigge l'obiettivo di reclutare 10.000 candidati ad alto rischio in numerosi centri italiani.

La strategia terapeutica nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato è profondamente cambiata negli ultimi anni. Fino a non molti anni fa, la chemioterapia rappresentava l'unica opzione disponibile, caratterizzata peraltro da un'efficacia limitata. Negli ultimi anni, le 2 importanti "rivoluzioni" terapeutiche a cui abbiamo assistito in oncologia medica (i farmaci a bersaglio molecolare prima, e l'immunoterapia poi) hanno conquistato un ruolo importante nel trattamento di questi pazienti. Alcuni farmaci a bersaglio molecolare (*in primis* gli inibitori dell'Epidermal Growth Factor Receptor [EGFR] e poi farmaci diretti contro altre alterazioni molecolari) hanno dimostrato di essere superiori alla chemioterapia come trattamento di prima scelta, limitatamente ai casi in cui il tumore presenta quelle specifiche alterazioni molecolari. Le analisi molecolari, mirate proprio a identificare tali alterazioni sul tessuto tumorale, rappresentano quindi una parte fondamentale della diagnosi, che precede necessariamente la scelta del trattamento migliore per ciascun paziente. Nei prossimi anni, assisteremo plausibilmente alla prosecuzione della suddetta "rivoluzione" terapeutica, con la disponibilità di nuovi farmaci a bersaglio molecolare, che non solo aumenteranno le possibilità terapeutiche da usare in sequenza dopo il fallimento di quelli già oggi disponibili, ma che in alcuni casi consentiranno un trattamento "mirato" in presenza di alterazioni molecolari per le quali finora non erano disponibili farmaci target nella pratica clinica. Recentemente, ad esempio, sono stati ottenuti risultati incoraggianti con farmaci diretti contro la mutazione G12C di KRAS, presente in una percentuale non piccola di casi di NSCLC, e finora considerata "non target" in quanto non esistevano farmaci attivi.

L'immunoterapia, inizialmente affermata come trattamento efficace nei pazienti che già avevano fallito la chemioterapia, successivamente si è imposta nel trattamento di prima linea della malattia avanzata, sia come alternativa alla chemioterapia, nei casi caratterizzati da espressione elevata del marcatore PD-L1, sia in combinazione con la chemioterapia, nei casi caratterizzati da bassa o assente espressione di PD-L1.

Recentemente, alcuni farmaci innovativi (terapie a bersaglio, in particolare l'osimertinib nel caso della malattia con mutazione di EGFR, e immunoterapia) hanno prodotto dati importanti anche nel trattamento degli stadi precoci, vale a dire impiegati prima dell'intervento chirurgico (trattamento neoadiuvante) oppure dopo la chirurgia (trattamento adiuvante), allo scopo di ridurre i rischi di recidiva di malattia e auspicabilmente aumentare le possibilità di guarigione. Un discorso a parte merita il SCLC, tumore caratterizzato da comportamento biologico e clinico estremamente aggressivo, anch'esso associato al fumo, come la maggior parte dei tumori non a piccole cellule. Per decenni, non si è registrato nessun progresso nel trattamento di questo tipo di tumore, essendo l'unica opzione farmacologica efficace la chemioterapia contenente platino. Del tutto recentemente, interessanti risultati sono stati ottenuti con l'aggiunta dell'immunoterapia alla chemioterapia contenente platino, sebbene sia ancora limitata la possibilità di ottenere un controllo duraturo di malattia.

Il dato della sopravvivenza a 5 anni (16% negli uomini e 23% nelle donne), che colloca il tumore del polmone agli ultimi posti di questa sfortunata classifica, ci ricorda che, nonostante gli importanti progressi registrati negli ultimi anni, la strada da fare è ancora molto lunga e impegnativa, e la prevenzione rimane l'arma più importante.

3.9 Melanomi

Paolo A. Ascierto

Dipartimento Melanoma, Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative – Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale di Napoli – p.ascierto@istitutotumori.na.it

MELANOMI	
Incidenza	Nel 2022, sono stimate circa 12.700 nuove diagnosi di melanoma della cute (uomini = 7.000; donne = 5.700)
Mortalità	Le stime per il 2022 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	88% negli uomini e 91% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	91% negli uomini e 93% nelle donne
Prevalenza	Sono 169.900 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di melanoma della cute (uomini = 80.100; donne = 89.800)

Circa l'85% dei melanomi cutanei che insorgono annualmente nel mondo interessa le popolazioni di Nord-America, Europa e Oceania. Si tratta di uno dei principali tumori che insorgono in giovane età e costituisce in Italia attualmente il terzo tumore più frequente in entrambi i sessi al di sotto dei 50 anni.

Il rischio di insorgenza del melanoma cutaneo è legato a fattori genetici, fenotipici, ambientali e alle combinazioni tra questi. Il più importante fattore di rischio ambientale è stato identificato nell'esposizione ai raggi UV sia in rapporto alle dosi assorbite sia al tipo di esposizione (intermittente più che cronica) e anche all'età (a maggior rischio l'età infantile e adolescenziale). Tra le sorgenti di raggi UV legate allo sviluppo di melanoma sono da ricordare i lettini abbronzanti; diversi sono gli studi pubblicati che evidenziano un significativo aumento del rischio di melanoma nei soggetti che fanno uso di lampade e/o lettini per l'abbronzatura e il rischio è maggiore se l'esposizione avviene in giovane età.

La chirurgia è sicuramente il trattamento di elezione per il melanoma negli stadi iniziali di malattia. Recentemente sono emerse novità riguardo l'indicazione della dissezione linfonodale nei casi di pazienti con positività al linfonodo sentinella (tecnica chirurgica utilizzata al fine della stadiazione dei pazienti con diagnosi primitiva di melanoma >0,8 mm di spessore secondo Breslow). Infatti, tranne casi selezionati, dopo la biopsia del linfonodo sentinella non risulta più necessaria la dissezione linfonodale. Da sottolineare che la dissezione linfonodale resta indicata nei casi di metastasi linfonodali clinicamente evidenti.

Con l'avvento dei nuovi agenti immunoterapici (ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab) e target (quali il vemurafenib, il dabrafenib, il trametinib, il cobimetinib, l'encorafenib ed il binimetinib) l'approccio al paziente con melanoma avanzato è cambiato radicalmente. Il primo step nel trattamento di un paziente con melanoma metastatico è la valutazione dello status mutazionale. Il 40-50% dei melanomi cutanei ha una mutazione in V600 del gene BRAF. Tale mutazione identifica quei pazienti che possono beneficiare del trattamento con la combinazione di dabrafenib/trameti-

nib, vemurafenib/cobimetinib oppure encorafenib/binimetinib che sono in grado di prolungare la progression free survival (PFS) e la sopravvivenza totale (OS) di questi pazienti. Altre mutazioni importanti da un punto di vista terapeutico sono quelle del gene NRAS (presente nel 10-15% dei melanomi cutanei) e del gene cKIT (tipica 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 MEK (nei mutati in NRAS) e quelli di cKIT. In Italia, imatinib (un inibitore di cKIT) è stato approvato in legge 648 (Determina Aifa del 5 luglio 2017) per i melanomi metastatici inoperabili con c-KIT mutato (esone 11 e 13), non trattabili o in progressione a immunoterapia.

Oggi grazie all'immunoterapia ed alla terapia target circa il 50% dei pazienti con malattia metastatica può ottenere un beneficio a lungo termine.

L'EMA ha approvato l'uso della combinazione ipilimumab/nivolumab (11 maggio 2016) per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico). Questa approvazione è scaturita dai risultati ottenuti nello studio CheckMate 067, dove la combinazione ipilimumab/nivolumab ha mostrato una sopravvivenza melanoma-specifica a 7,5 anni del 55% dei pazienti trattati. Inoltre, recentemente sono stati riportati i risultati di uno studio di fase II con la combinazione di ipilimumab/nivolumab nei pazienti con metastasi cerebrali asintomatiche. In considerazione della percentuale di risposte intracraniche ottenute (57%), concordanti con eguale attività extracranica, e del 50% dei pazienti trattati ancora vivi a 5 anni, a livello internazionale si ritiene che la combinazione di ipilimumab/nivolumab, anche se in assenza di un confronto diretto, sia la prima opzione di trattamento per i pazienti con metastasi cerebrali asintomatiche. In Italia la combinazione ipilimumab/nivolumab è approvata per i casi con metastasi cerebrali asintomatiche e con espressione del PD-L1 < 1%. Recentemente (Tawbi et al. ASCO 2022) sono stati riportati i dati dello studio RELATIVITY-047, nella prima linea dei pazienti con melanoma metastatico, che ha mostrato una superiorità in termini di PFS, ORR e OS della combinazione di nivolumab + relatlimab (un anti-LAG-3) rispetto alla monoterapia con nivolumab (10,2 mesi rispetto 4,6 mesi; HR = 0,78; p=0,0055). Tale combinazione è stata approvata dal FDA ed è in discussione a livello EMA.

Il trattamento adiuvante del melanoma è contemplato nei casi ad alto rischio di recidiva, ovvero in presenza di una lesione primitiva molto spessa o ulcerata (stadio IIB-IIC) o in caso di positività metastatica dei linfonodi (stadio III) o IV resecato (IV NED).

L'interferone è oramai non più considerato un trattamento adiuvante utile. Recentemente sono stati riportati dati positivi in uno studio di fase III, il Keynote-716, nel trattamento adiuvante degli stadi IIB-C con pembrolizumab in confronto a placebo. Tale trattamento è stato approvato dal FDA e ha ottenuto parere favorevole dal CHMP. Nei prossimi mesi dovrebbe ricevere quindi l'approvazione dal EMA e, successivamente, verrà discussa dall'AIFA. Invece, in considerazione dei risultati positivi ottenuti negli studi di fase III, il trattamento con dabrafenib/trametinib nei pazienti BRAF mutati, oppure nivolumab o pembrolizumab indipendentemente dallo status mutazionale, rappresenta lo standard di trattamento nei pazienti con stadio III o IV resecato (in quest'ultimo caso trova indicazione il solo nivolumab).

Il ruolo della chemioterapia è stato stravolto dall'avvento di questi nuovi farmaci. Infatti, al momento la chemioterapia trova indicazione nei casi in cui l'immunoterapia

e la target therapy sono risultate inefficaci. Nei melanomi oculari non sono presenti le classiche mutazioni in BRAF e NRAS, ma altre mutazioni tipiche dei geni GNAQ e GNA11 (per le quali al momento non esiste nessun trattamento specifico). In qualche caso è stata riscontrata la mutazione di cKIT.

Anche nei melanomi oculari il trattamento di prima linea con anti-PD-1 (nivolumab e pembrolizumab) e in seconda linea con ipilimumab rappresenta il trattamento di scelta. Anche in questo caso la chemioterapia (fotemustina, dacarbazina) può essere utilizzata in caso di fallimento dell'immunoterapia. Recentemente (Nathan et al. NEJM 2021) uno studio di fase 3, che ha paragonato il trattamento con tebentafusp alla best investigator choice (dacarbazina/ipilimumab/pembrolizumab), ha evidenziato una netta superiorità in termini di sopravvivenza di tebentafusp con una riduzione del rischio di morte del 49%. Tale risultato, cambierà lo standard di trattamento per tali pazienti ponendo il tebentafusp come la prima opzione terapeutica. Tebentafusp è una proteina bispecifica costituita dal recettore solubile delle cellule T specifico per la gp100 fusa con il dominio immuno-effettore anti-CD3. Da sottolineare che il tebentafusp non è un trattamento per tutti i pazienti ma solo per coloro che esprimono l'HLA-A*0201. Tebentafusp è stato approvato da FDA e EMA ed è in discussione per l'approvazione di AIFA.

3.10 Mesoteliomi

Paolo Bironzo¹, Federica Grosso²

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

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

MESOTELIOMI	
Incidenza	Nel 2020, sono state stimate circa 2.000 nuove diagnosi (uomini = 1.500; donne = 500), pari a quasi l'1% e lo 0,3% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente. Le stime per il 2022 non sono disponibili
Mortalità	Le stime per il 2022 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	11% uomini e 14% donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	Le stime per il 2021 non sono disponibili
Prevalenza	Sono 5.500 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di mesotelioma (uomini = 4.400; donne = 1.100)

Il mesotelioma rappresenta la più frequente neoplasia maligna primitiva del mesotelio. Può originare dalla pleura, dal peritoneo, dal pericardio, o dalla tunica vaginale del testicolo. Il principale fattore di rischio per il mesotelioma, in particolare quello ad origine pleurica, è rappresentato dall'esposizione all'asbesto (90% dei casi), sia essa professionale, ambientale o familiare. Più rari sono i casi correlati ad esposizione a radiazioni ionizzanti, Thorotrast, o quelli eredo-familiari. Per la sua natura di malattia professionale, è attivo un sistema nazionale di sorveglianza con segnalazione obbligatoria. Tali dati confluiscono nel Registro Nazionale Mesoteliomi (ReNaM).

A causa della latenza tra esposizione ad asbesto e sviluppo della malattia, nonostante l'utilizzo di tale minerale sia stato bandito in Italia da quasi 30 anni, non si è ancora assistito ad una riduzione dell'incidenza di mesoteliomi nel nostro Paese. Il sintomo di esordio più frequente è la dispnea. Il gold standard diagnostico è rappresentato dalle biopsie pleuriche effettuate per mezzo di toracosopia video-assistita (VATS). Solo in casi selezionati può avvenire tramite esame citologico su liquido pleurico o biopsia percutanea. L'istologia più frequente è quella epitelioide (70-85% dei casi), mentre quelle sarcomatoide e bifasica, più aggressive, sono più rare. La classificazione OMS identifica oltre al mesotelioma diffuso anche il mesotelioma localizzato, neoplasia maligna che si presenta come massa singola senza evidenza clinica o istologica, di diffusione sulla sierosa. Nella classificazione del 2021 è inoltre stata introdotta l'entità mesotelioma in situ, definito come proliferazione pre-invasiva, a singolo strato, di cellule mesoteliali neoplastiche.

Il trattamento standard è rappresentato dalla chemioterapia con un derivato del platino in associazione a pemetrexed. Un recente studio randomizzato di fase 3 ha dimostrato la superiorità della combinazione di nivolumab (inibitore di PD-1) ed ipilimumab (inibitore di CTLA-4) rispetto alla chemioterapia di I linea, specie nelle istologie bifasica e sarcomatoide. La chirurgia ha un ruolo quasi sempre palliativo (es. pleurodesi) seppure, in casi selezionati, essa possa avere intento curativo nell'ambito di programmi multimodali di trattamento che comprendano anche chemioterapia con o senza radioterapia. Il trattamento di seconda linea può avvalersi di chemioterapia (gemcitabina o vinorelbina, rechallenge con schemi basati su pemetrexed). Uno studio di fase 2 ha dimostrato un incremento di sopravvivenza dall'aggiunta di ramucirumab (anticorpo monoclonale diretto contro il vascular endothelial growth factor receptor) a gemcitabina rispetto alla sola gemcitabina in seconda linea. Per quanto concerne l'immunoterapia in pazienti già trattati con chemioterapia, uno studio di fase 3 ha fallito nel dimostrare un vantaggio in termini di intervallo libero da progressione (PFS) di pembrolizumab (inibitore di PD-1) rispetto a chemioterapia standard. Recentemente uno studio randomizzato di fase 3 ha dimostrato un incremento di sopravvivenza globale e PFS con nivolumab rispetto a placebo in pazienti pre-trattati con almeno 1 linea di terapia (più del 50% almeno 2 linee). Al momento della stesura di questo volume, AIFA sta valutando, ai fini della rimborsabilità, la combinazione di nivolumab ed ipilimumab.

A causa della rarità e della grave prognosi di questa patologia è importante che venga incoraggiata la partecipazione dei pazienti a studi clinici. Inoltre, la progressiva eliminazione dell'asbesto degli ambienti pubblici e privati rappresenta condizione fondamentale per giungere ad una progressiva riduzione dell'incidenza della patologia.

3.11 Sarcomi dei tessuti molli

Alessandro Comandone¹, Antonella Boglione²

¹SC Oncologia, ASL Città di Torino – alessandro.comandone@ascittaditorino.it

²SC Oncologia, ASL Città di Torino – antonella.boglione@ascittaditorino.it

SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI	
Incidenza	Nel 2020, sono state stimate circa 2.300 nuove diagnosi (uomini = 1.400; donne = 900). Le stime per il 2022 non sono disponibili
Mortalità	Le stime per il 2022 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	Dati 2020: 64% sia negli uomini che nelle donne. Le stime per il 2021 non sono disponibili
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	Stime non disponibili
Prevalenza	Sono 28.800 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di sarcoma (uomini = 17.000; donne = 11.800)

I sarcomi dei Tessuti Molli (STM) sono tumori rari con un'incidenza stimata di 5 casi/100.000 abitanti/anno, e rappresentano l'1% dei tumori dell'adulto. In Italia nel 2021 sono attesi circa 2.300 nuovi casi (1.400 tra gli uomini e poco più di 900 nelle donne). La sopravvivenza a 5 anni comprendente tutti gli stadi di malattia è del 55%. In Italia sono 28.800 le persone che vivono dopo aver manifestato un STM (17.000 uomini e 11.800 donne). Sono tumori distribuiti lungo tutto l'arco della vita, ma si riconoscono tre picchi principali: età infantile con istotipi pediatrici specifici, età giovane adulta (18-30 anni); età anziana (>65 anni). Anche anatomicamente sono ubiquitari, ma maggiormente presenti nelle aree a maggiore componente di tessuti mesenchimali: arti e cingoli (18% arti superiori, 46% arti inferiori), retroperitoneo (13%) e visceri (15%), tronco superficiale (8%), distretto ORL (5%). Tra i sarcomi viscerali un capitolo a parte è rappresentato dai sarcomi uterini che rappresentano circa il 5% dei tumori uterini e l'1-3% dei tumori del tratto genitale femminile, suddivisi in leiomiomasarcoma, sarcoma dello stroma endometriale, sarcoma indifferenziato e adenosarcoma. Il carcinosarcoma dell'utero è stato riclassificato come forma differenziata di carcinoma endometriale e non è più considerato tra i tumori mesenchimali. I sottotipi istologici dei STM sono più di 80 (WHO 2020) identificati ancora oggi sulla base della presunta origine tessutale, ma l'integrazione tra diagnosi morfologica, immunoistochimica e molecolare riveste sempre maggiore importanza. Resta altrettanto fondamentale l'identificazione del grado di malignità della neoplasia (Grading) che permette di distinguere i sarcomi in basso, intermedio e alto grado. Purtroppo la differenza in diagnosi tra differenti anatomopatologi può raggiungere il 20-30%. Questo sottolinea l'importanza di creare dei centri di riferimento per la diagnosi e la revisione dei preparati istologici.

Pochi sono i fattori di rischio identificati nella patogenesi dei sarcomi: cause genetiche (sindrome di Li-Fraumeni, Neurofibromatosi, FAP), cause fisiche (radiazioni X), chimiche (diossina, cloruro di vinile, diserbanti), virali (HBV e HHV8 nel sarcoma di Kaposi). Assolutamente ancora insoluto è il rapporto tra trauma, infiammazione cronica e sarcomi.

I fattori prognostici sono: volume della neoplasia, sede anatomica, tipo istologico, grading, trattamento chirurgico adeguato, trattamento presso Centri con elevata expertise, recidiva della malattia, presenza di metastasi.

Diagnosi: ogni massa dei tessuti molli con diametro superiore a 5 cm nei tessuti superficiali e superiore a 3 cm nei tessuti profondi va sospettata come STM. Una massa in rapido accrescimento o un ematoma spontaneo in paziente che non assume anticoagulanti vanno controllati con molta attenzione. Molto più complessa è la diagnosi per i sarcomi del retroperitoneo e dell'utero in cui la diagnosi è spesso tardiva. Per i sarcomi uterini non esiste un esame radiologico che permetta una diagnosi di certezza di una massa uterina.

Non esistono campagne di screening efficaci per i STM, per la rarità della patologia, per la mancanza di un esame specifico e efficace su tutte le aree anatomiche, facilmente proponibile e accettato dalla popolazione. Molto importanza ha invece la diagnosi precoce di masse dei tessuti molli per cui sono necessarie campagne di sensibilizzazione per la popolazione e i Medici di Medicina Generale. I pazienti con STM vanno indirizzati a Centri di riferimento per un dimostrato migliore risultato nella diagnosi, nel controllo locale della malattia e come esito finale nella sopravvivenza.

La diagnosi si basa su anamnesi, esame obiettivo e visita clinica. L'esame di base è l'ecografia della massa dei tessuti molli con successivo approfondimento diagnostico con RM della regione che comprende il sospetto sarcoma; biopsia (con ago tranciante o incisionale) ed esame istologico; TAC torace e addome in caso di dimostrata diagnosi di sarcoma per escludere metastasi. L'esame istologico si basa sulla morfologia, sull'immunoistochimica e sulla biologia molecolare. Gli esami molecolari aggiungono precisione alla diagnosi, ma non sostituiscono la diagnosi morfologica. Permettono l'accesso alla terapia agnostica con inibitori di NTRK.

Ottenuta diagnosi di STM il caso va discusso in team multidisciplinare in Centri di riferimento. L'atto terapeutico fondamentale è l'exeresi chirurgica a margini ampi o radicali. Un intervento intralesionale va radicalizzato. Un intervento marginale dovrebbe essere radicalizzato a meno che non comporti interventi mutilanti.

Dopo l'intervento nelle forme ad alto grado è prevista la radioterapia adiuvante. La chemioterapia adiuvante è un'opzione che va considerata nei casi ad alto grado, in persone in buone condizioni generali e offre un vantaggio del 5% sulla sopravvivenza globale e del 10% sulla sopravvivenza libera da malattia.

Terapia neoadiuvante: chemio e radioterapia possono essere offerte prima dell'intervento per permettere una chirurgia conservativa. Si ottiene una migliore operabilità del STM. Non si registrano particolari benefici della chemioterapia sulla sopravvivenza per una sperata ma non certa azione sulla malattia micrometastatica. Non vi sono dimostrazioni di efficacia della chemio-radioterapia neoadiuvante nei sarcomi del retroperitoneo e dell'utero.

Follow up: non abbiamo dati certi sul beneficio del follow up postchirurgico, in genere si personalizza sulla base del grado di malignità del tumore con cadenze di follow up ogni 4-6 mesi nelle forme ad alto grado e ogni 6 - 12 mesi nei sarcomi di basso grado. Vanno sempre studiate l'area operata per la diagnosi di recidive locali e il torace per l'alta incidenza di metastasi polmonari.

Malattia metastatica: nel 50% dei casi la malattia si presenta in prima diagnosi o

diventa metastatica. Il polmone è la sede principale di ricaduta. Se operabili radicalmente le metastasi polmonari vanno rimosse chirurgicamente. In caso di malattia non operabile o extrapolmonare si interviene con la terapia medica.

La polichemioterapia permette un più alto numero di risposte obiettive, ma non migliora il tempo alla progressione che si attesta sui 4 mesi. I farmaci attivi sono antracicline, ifosfamide, dacarbazina, trabectedina, gemcitabina, eribulina e unico farmaco a target molecolare il pazopanib. Non vi sono evidenze di attività di farmaci ad azione immunologica come i check point inibitori. La terapia di supporto concomitante alla chemioterapia va sempre considerata per ridurre gli effetti collaterali della terapia e migliorare la qualità di vita. La sopravvivenza mediana con malattia metastatica è di circa 12 mesi. Nell'ultimo decennio si è profilata la possibilità di una terapia basata sull'istotipo, partendo dall'evidenza che alcune forme di sarcoma sono più sensibili a farmaci diversi dalle antracicline. Alcuni esempi sono: imatinib nel dermatofibrosarcoma protuberans, paclitaxel negli angiosarcomi, docetaxel+gemcitabina nel leiomiomasarcoma uterino, dacarbazina nel tumore fibroso solitario, ifosfamide + etoposide nel MPNST. Alcune forme istologiche si giovano di linee di terapie successive alla prima ma con risultati sempre limitati nel tempo.

Viste la complessità della diagnosi e le possibili differenti scelte terapeutiche, si auspica che i casi dei pazienti con STM siano discussi in un ambito pluridisciplinare e all'interno o in collaborazione con centri di riferimento.

3.12 Mammella

Stefania Gori¹, Federica Miglietta², Alessandra Modena³

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

²Oncologia Medica 2 -IRCCS IOV Padova – federica.miglietta@unipd.it

³Oncologia Medica - IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella (VR) – alessandra.modena@sacrocuore.it

MAMMELLA	
Incidenza	Nel 2022, sono state stimate circa 55.700 nuove diagnosi nelle donne
Mortalità	Nel 2021, sono stimati 12.500 decessi. Le stime per il 2022 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	88%
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	91%
Prevalenza	Sono 834.200 le donne viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore della mammella

Il carcinoma della mammella è il tumore più frequentemente diagnosticato nelle donne in Italia. I principali fattori di rischio sono rappresentati da: età, fattori riproduttivi, fattori ormonali, fattori dietetici e metabolici, stile di vita, pregressa radioterapia a livello toracico, precedenti displasie o neoplasie mammarie, familiarità ed ereditarietà.

Malattia in stadio iniziale

Grazie allo screening e alla maggior consapevolezza delle donne, la maggior parte dei tumori maligni mammari è diagnosticata in fase iniziale quando il trattamento chirurgico può essere più spesso conservativo e la terapia adottata più efficace, permettendo di ottenere sopravvivenze a 5 anni molto elevate. Il trattamento loco-regionale standard delle forme iniziali è costituito dalla chirurgia conservativa associata a radioterapia o dalla mastectomia. Dopo la chirurgia, viene generalmente proposto un trattamento sistemico adiuvante (ormonoterapia, poli-chemioterapia, terapia a bersaglio molecolare), il cui ruolo è ampiamente consolidato in funzione della significativa riduzione del rischio di recidiva e di morte ad esso associata. Esso viene preso in considerazione valutando nella singola paziente il rischio di ripresa della malattia in base allo stadio, alle caratteristiche biologiche del tumore e valutando l'entità del beneficio prevedibile rispetto alle eventuali tossicità della terapia, alle preferenze della paziente, alla presenza di eventuali comorbidità e all'aspettativa di vita. Nelle pazienti con carcinoma mammario a recettori ormonali positivi/HER2-negativo sono oggi prescrivibili in regime di rimborsabilità da parte del SSN classificatori prognostici genomici (e.s. Oncotype Dx®, Mammaprint), i quali sono indicati in pazienti a rischio intermedio di recidiva, per le quali sia quindi necessaria un'ulteriore definizione della effettiva utilità dell'aggiunta della chemioterapia adiuvante al trattamento endocrino.

Inoltre, nelle pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale a recettori ormonali positivi/HER2-negativo, operato, ad alto rischio di recidiva (≥ 4 linfonodi ascellari positivi o 1-2 linfonodi ascellari positivi con ulteriori caratteristiche di alto rischio, quali dimensioni della neoplasia ≥ 5 cm e/o grado istologico 3), è oggi disponibile l'inibitore CDK 4/6 abemaciclib, in associazione alla terapia endocrina adiuvante (da combinare a soppressione ovarica in caso di stato pre o peri-menopausale). Abemaciclib è attualmente disponibile in Italia in classe C(nn). Si specifica che tale opzione terapeutica non è al momento rimborsata da parte del SSN.

Nelle pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale HER2-positivo, operato, ad alto rischio di recidiva (linfonodi ascellari positivi o recettori ormonali negativi), è oggi disponibile, in associazione alla terapia adiuvante standard con chemioterapia associata a trastuzumab, l'anticorpo monoclonale anti-HER2 pertuzumab.

La terapia sistemica neoadiuvante trova invece indicazione, come trattamento iniziale e prima della chirurgia, nella strategia terapeutica delle forme localmente avanzate inoperabili e del carcinoma infiammatorio (per rendere il tumore operabile), nelle forme resecabili ma candidate a mastectomia (al fine di aumentare le possibilità di chirurgia conservativa) o nel carcinoma mammario operabile ad alto rischio di recidiva, anche in relazione alla possibilità di calibrare il trattamento post-operatorio sulla base della presenza di malattia residua dopo trattamento neoadiuvante. Infatti, in pazienti che non hanno raggiunto la risposta patologica completa dopo trattamento neoadiuvante, sono ad oggi disponibili diverse strategie terapeutiche post-operatorie (chemioterapia con capecitabina nella malattia triplo-negativa e l'anticorpo farmacconiugato trastuzumab emtansine - TDM1 nella malattia HER2-positiva). Inoltre, nelle pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo localmente avanzato, infiammatorio o in stadio iniziale ad alto rischio di recidiva, è oggi disponibile l'inibitore del checkpoint immunitario PD1 pembrolizumab, in combinazione a chemioterapia

neoadiuvante e successivamente proseguito come singolo agente nel setting adiuvante. Pembrolizumab è attualmente disponibile in Italia nell'ambito di un programma ad uso compassionevole. Si specifica che tale opzione terapeutica non è al momento rimborsata da parte del SSN.

Malattia metastatica

Nel 6-7% dei casi, il tumore alla mammella si presenta metastatico già alla diagnosi, tuttavia la maggior parte delle donne che oggi vive in Italia con carcinoma mammario metastatico (circa 37.000) ha presentato una ripresa di malattia dopo un trattamento per una forma iniziale di carcinoma mammario. Grazie ai progressi diagnostico-terapeutici, alla disponibilità di nuovi farmaci antitumorali, alle migliori terapie di supporto e alla migliore integrazione delle terapie sistemiche con le terapie locali, la sopravvivenza globale di queste pazienti con malattia metastatica è notevolmente aumentata.

La scelta del trattamento sistemico si basa sulla valutazione dei parametri biologici e delle caratteristiche del tumore, oltre che della situazione psico-fisica della donna e dei precedenti trattamenti ricevuti nel setting neoadiuvante/adiuvante.

Nella **malattia con recettori ormonali positivi (HR+) e HER2-negativo**, l'aggiunta degli inibitori delle cicline CD4/6 all'ormonoterapia ha dimostrato un raddoppiamento della PFS rispetto alla sola ormonoterapia sia in prima linea che nelle successive linee. Inoltre, in queste pazienti, se portatrici di variante patogenetica germline a livello dei geni BRCA1e/o BRCA2 e se pre-trattate (anche con CD4/6 inibitori) è oggi rimborsato in Italia dal SSN un farmaco orale inibitore di PARP, il talazoparib, che ha dimostrato di aumentare la PFS rispetto a chemioterapia.

Nei **tumori HER2-positivi**, il doppio blocco anti-HER2 (trastuzumab e pertuzumab) associato a docetaxel in prima linea ha riportato PFS e SG superiori (sia da un punto di vista statistico che clinico) rispetto a trastuzumab e docetaxel (PFS: 18,5 vs 12,4 mesi; SG: 56,5 vs 40,8 mesi). Inoltre, in Italia è approvato e rimborsato TDM1 in pazienti andate incontro a recidiva precoce (durante o entro 6 mesi dal termine del trattamento adiuvante con trastuzumab) oppure, come 2^a linea, in pazienti in progressione dopo trattamento a base di chemioterapia+trastuzumab+pertuzumab. Ulteriori opzioni di terapia anti-HER2 sono rappresentate dall'anticorpo farmaco-coniugato anti-HER2 trastuzumab deruxtecan e dall'inibitore tirosin-chinasico tucatinib. In particolare, trastuzumab deruxtecan è attualmente disponibile in Italia nell'ambito di un programma ad uso compassionevole, in monoterapia per pazienti con carcinoma mammario HER2+ avanzato che non possano essere trattati con alcuna alternativa terapeutica autorizzata, e che abbiano ricevuto un precedente trattamento a base di trastuzumab e un taxano e non più di una linea precedente per il setting metastatico. Tucatinib è attualmente disponibile in Italia in classe C(nn) in associazione a trastuzumab e capecitabina per il trattamento di pazienti con carcinoma mammario HER2+ avanzato che abbiano ricevuto almeno 2 precedenti regimi di trattamento anti-HER2

Si specifica che entrambe tali opzioni terapeutiche non sono al momento rimborsate da parte del SSN.

Nei tumori metastatici triplo-negativi, nei casi di malattia aggressiva (cioè con breve intervallo libero da malattia oppure in presenza di crisi viscerale) e nelle pazienti

con tumore mammario ormonosensibile che non rispondano più alla terapia ormonale, la chemioterapia rimane il gold standard.

Più recentemente, **nel fenotipo “triplo-negativo”** l’immunoterapia (atezolizumab) aggiunta alla chemioterapia (nab-paclitaxel) in prima linea ha dimostrato di incrementare non solo la PFS (7,5 vs 5 mesi) ma anche la SG rispetto alla sola chemioterapia nelle pazienti con tumori PD-L1-positivi (SG: 25 vs 15 mesi) e tale trattamento è attualmente prescrivibile in regime di rimborsabilità da parte del SSN. Una ulteriore opzione terapeutica è rappresentata dall’anticorpo farmaco-coniugato anti-TROP2 sacituzumab govitecan, attualmente disponibile in Italia nell’ambito di un programma ad uso compassionevole per pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo avanzato che abbiano ricevuto in precedenza almeno due terapie sistemiche, almeno una delle quali per la malattia localmente avanzata o metastatica, e che abbiano esaurito le alternative terapeutiche disponibili. Si specifica che tale opzione terapeutica non è al momento rimborsata da parte del SSN.

Nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico triplo-negativo portatrici di variante patogenetica germline a livello dei geni BRCA1e/o BRCA2 e pre-trattate, sono attualmente rimborsati da parte del SSN due agenti inibitori di PARP, olaparib e talazoparib, che hanno dimostrato di aumentare la PFS rispetto a chemioterapia.

3.13 Utero corpo

Domenica Lorusso

Unità operativa di programmazione ricerca clinica Fondazione Policlinico Gemelli IRCCS; Unità di Ginecologia Oncologica, Dipartimento Salute Donna, Bambino e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma
domenica.lorusso@policlinicogemelli.it

ENDOMETRIO	
Incidenza	Nel 2022, sono stati stimati 10.200 nuovi casi (il 5,5% di tutti i tumori femminili; terza neoplasia più frequente nelle donne nella fascia di età 50-69 anni)
Mortalità	Nel 2021 sono stimati 3.100 decessi. Le stime per il 2022 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	79%
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	86%
Prevalenza	Sono 122.600 le donne che vivono in Italia dopo una diagnosi di tumore del corpo dell’utero

Il carcinoma endometriale è tra i più frequenti tumori femminili. I principali fattori di rischio delle forme legate all’iperestrogenismo sono rappresentati da nulliparità, menopausa tardiva, obesità, diabete, ipertensione e terapia ormonale sostitutiva a base di estrogeni non adeguatamente controbilanciata dal progestinico. Le neoplasie estrogeno-indipendenti si associano invece a pregressa radioterapia pelvica o pregresso uso del tamoxifene. Il sintomo d’esordio della malattia è rappresentato dal sanguinamento

uterino anomalo. La precocità del sintomo fa in modo che l'80% dei tumori endometriali sia diagnosticato quando la lesione è ancora confinata all'utero.

L'esame ecografico transvaginale consente lo studio della rima endometriale ma l'esame diagnostico d'elezione è rappresentato dall'isteroscopia con biopsia mirata. Il trattamento standard del tumore dell'endometrio è rappresentato dalla isterectomia semplice laparoscopica con annessiectomia bilaterale e la valutazione del linfonodo sentinella che ha sostituito la linfadenectomia. Rispetto alla presenza di alcuni fattori prognostici all'esame istologico i tumori dell'endometrio si dividono in classi di rischio che definiscono il trattamento adiuvante. Più recentemente la classificazione clinica è stata integrata dalla classificazione molecolare che identifica 4 classi: tumori POLE mutati (che rappresentano il 7% dei tumori dell'utero, a buona prognosi), tumori con instabilità dei microsatelliti (MSI o MMRd che rappresentano il 28% dei tumori uterini, a prognosi intermedia), tumori con caratteristiche molecolari aspecifiche (NSMP; rappresentano il 39% dei tumori dell'utero a prognosi intermedia) e tumori con mutazione di p53 e elevato copy number (p53 mut che rappresentano il 26% dei tumori uterini e hanno prognosi infausta). Le caratteristiche cliniche e molecolari definiscono le classi di rischio e il trattamento adiuvante.

Basso rischio: tumori G1-G2 che infiltrano il miometrio per <50% del suo spessore senza infiltrazione degli spazi linfo-vascolari (LVSI) (stadio IA G1-G2, no LVSI) o tumori POLE mutati stadio I-II (senza residuo di malattia) e tumori NSMP o MMRd stadio IA G1-G2 senza LVSI. Queste pazienti non necessitano di terapia adiuvante post chirurgica.

Rischio intermedio: tumori G1-G2 che infiltrano il miometrio per >50% del suo spessore senza evidenza di LVSI (IB G1-G2, no LVSI) o tumori con le stesse caratteristiche cliniche che siano MMRd o NSMP o tumori p53 mutati che non infiltrano il miometrio. Queste pazienti vengono trattate con brachiterapia adiuvante con lo scopo di ridurre l'incidenza di recidiva sulla cupola vaginale, ma anche la sola osservazione è riportata come una opzione possibile specie nelle pazienti <60 anni.

Rischio intermedio alto: tumori endometrioidi stadio I con LVSI indipendentemente dal grado di infiltrazione o di differenziazione, tumori scarsamente differenziati che infiltrano il miometrio per >50% del suo spessore (stadi FIGO IBG3), tumori stadio II o tumori con le stesse caratteristiche cliniche che siano MMRd o NSMP. In questi casi la conoscenza dello stadio linfonodale guida la scelta terapeutica. Nelle pazienti con linfonodi negativi la brachiterapia adiuvante è il trattamento di scelta, mentre nelle pazienti in cui lo stato linfonodale non è noto la radioterapia esterna deve essere effettuata. Le linee guida suggeriscono anche l'opzione chemioterapia, specie nelle pazienti con stato linfonodale non noto, G3 o con LVSI.

Alto rischio: tumori endometrioidi stadio III-IV senza residuo di malattia, tumori non endometrioidi stadio I-IV che infiltrano il miometrio o tumori con le stesse caratteristiche cliniche che siano MMRd o NSMP, tumori p53 mutati di qualsiasi stadio che infiltrano il miometrio. La terapia adiuvante si basa sulla combinazione di chemioterapia sistemica con carboplatino-paclitaxel per 4 cicli seguita da radioterapia o radiochemioterapia concomitante ma anche la sola chemioterapia per 6 cicli è una opzione ammessa.

Le pazienti ad alto rischio hanno un rischio fino al 40% di sviluppare una recidiva di malattia. Il trattamento standard di prima linea della malattia avanzata/metastatica

è rappresentato dalla combinazione di carboplatino-paclitaxel. Nelle pazienti in progressione alla prima linea non esiste uno standard di seconda linea definito: i farmaci più attivi sono rappresentati da doxorubicina e dal paclitaxel settimanale con percentuali di risposte intorno al 15-20% e mediane di sopravvivenza libera da progressione di circa 4 mesi. L'ormonoterapia con progestinici o inibitori dell'aromatasi rappresenta il trattamento di scelta nelle pazienti con tumori di grado 1 ad andamento clinico lento. In Europa sono stati approvati due farmaci immunoterapici anti PD-1 nel trattamento del carcinoma dell'endometrio MSI-I che ha recidivato dopo terapia a base di platino, dostarlimab e pembrolizumab, il primo disponibile in Italia nell'ambito di un early access program. La combinazione dell'inibitore orale delle tirosin chinasi lenvatinib e dell'anti PD-1 pembrolizumab ha recentemente dimostrato di aumentare la PFS, l'OS e il tasso di risposta rispetto alla chemioterapia con antracicline o taxolo settimanale nel trattamento di seconda linea dopo platino dei tumori dell'endometrio indipendentemente dalla instabilità microsatellitare. La combinazione ha già ricevuto l'approvazione EMA; se ne aspetta a breve la rimborsabilità AIFA.

3.14 Ovaio

Sabrina Chiara Cecere¹, Sandro Pignata²

¹Unità Operativa Complessa di oncologia clinica sperimentale uro-ginecologica. INT IRCCS Fondazione "G. Pascale" Napoli – s.cecere@istitutotumori.na.it

²Unità Operativa Complessa di oncologia clinica sperimentale uro-ginecologica. INT IRCCS Fondazione "G. Pascale" Napoli – s.pignata@istitutotumori.na.it

OVAIO	
Incidenza	Nel 2020, sono state stimate circa 5.200 nuove diagnosi. Le stime per il 2021 non sono disponibili. Le stime per il 2022 non sono disponibili
Mortalità	Nel 2021, sono stimati 3.200 decessi. Le stime per il 2022 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	43%
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	55%
Prevalenza	Sono 49.800 le donne viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore dell'ovaio

Il tumore ovarico è ancora oggi uno dei “big killers” tra le neoplasie ginecologiche (30%) ed occupa il decimo posto tra tutti i tumori femminili (3%). L'elevata mortalità associata a questo tumore è attribuibile a molti fattori tra cui: una sintomatologia aspecifica e tardiva e l'assenza di strategie di *screening* validate che consentano di effettuare una diagnosi precoce, eccetto per le donne con alterazioni dei geni *BRCA1* e *BRCA2*. Circa il 75-80% delle pazienti presenta, infatti, al momento della diagnosi una malattia in fase avanzata (stadio FIGO III-IV); ben più raro (10%)

è il riscontro di una neoplasia limitata alle ovaie (stadio FIGO I) o alla pelvi (FIGO II) il più delle volte scoperta occasionalmente durante controlli ginecologici routinari.

Tra le condizioni di rischio maggiormente correlate allo sviluppo del cancro ovarico si annoverano fattori endocrini (nulliparità, infertilità, prima gravidanza a >35 anni) legati alla stimolazione ovarica, fattori familiari (storia familiare positiva per carcinoma ovarico o pregresso tumore colico, endometriale o mammario) e genetici legati alla presenza di un'alterazione di uno tra i due geni BRCA 1 e BRCA2 che predispongono ad un rischio incrementato di sviluppo di tumori ovarici, mammari ed altre neoplasie.

I tumori germinali dell'ovaio costituiscono il 15-20% delle neoplasie ovariche, sono maligni solo nel 5% dei casi, e solitamente diagnosticati nel 40-60% dei casi in età inferiore a 20 anni. Le forme epiteliali, al contrario, sono più frequenti (60% dei casi) e colpiscono donne sia in età riproduttiva che post-menopausale. Tra i tumori epiteliali dell'ovaio le forme sierose di alto grado ne rappresentano circa il 70% e sono associate nel 50% dei casi a deficit genetici che alterano i meccanismi di riparazione dei danni al DNA. Queste mutazioni predisponendo allo sviluppo di alcune neoplasie (tumori mammari, ovarici, pancreatici e prostatici negli uomini), tuttavia, rendono i tumori dell'ovaio più responsivi ad alcuni chemioterapici e ad una classe di farmaci a bersaglio molecolare *Poly ADP-ribose polymerase* (PARP) inibitori (*PARP-i*). Queste condizioni hanno reso fondamentale e inderogabile l'effettuazione del test genetico (su sangue e/o sul campione tumorale) per la mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2 a tutte le pazienti con tumore epiteliale non mucinoso e non *borderline* dell'ovaio al momento della diagnosi.

Nelle pazienti con tumore in stadio iniziale la chirurgia è curativa nel 70% dei casi, ma in considerazione del rischio di recidiva del 25-30% in molti casi trova indicazione un trattamento chemioterapico adiuvante utilizzando il regime di combinazione carboplatino/paclitaxel. Nel carcinoma ovarico in fase avanzata (stadio FIGO III e IV) la chirurgia, quando radicale, rappresenta il trattamento di elezione. L'assenza di residuo tumorale postchirurgico è considerata un fattore prognostico indipendente e strettamente correlato ad una sopravvivenza prolungata. Anche in caso di recidive successive alla diagnosi, uno studio recente su un numero significativo di pazienti ha dimostrato che l'asportazione completa di tutta la malattia visibile determina un prolungamento significativo (oltre 15 mesi) della sopravvivenza quando sussistono particolari condizioni legate a valutazioni specialistiche effettuate in centri di riferimento per la gestione dei tumori ovarici. Tali condizioni sottolineano l'importanza per le pazienti di afferire a centri oncologici ad elevata esperienza chirurgica nel trattamento di questa neoplasia. Per le donne non candidabili a trattamento chirurgico radicale, una valida alternativa terapeutica è data dall'inizio di un trattamento chemioterapico neoadiuvante con il regime di combinazione carboplatino/paclitaxel seguito da chirurgia d'intervallo e dal completamento della chemioterapia per complessivi 6 cicli. Nonostante il miglior trattamento chirurgico e la chemioterapia, attualmente, circa il 70% delle pazienti con carcinoma ovarico in stadio avanzato va incontro a recidiva entro i primi due anni.

L'elevata eterogeneità biologica di questo tumore ha tuttavia ritardato di molti anni, rispetto alle altre neoplasie, l'introduzione di farmaci a bersaglio molecolare. Fino a meno di dieci anni fa la chemioterapia ha rappresentato l'unica opzione terapeutica per

le pazienti affette da tumore ovarico. Oggi, negli stadi avanzati, sia nella prima linea di trattamento, che alla recidiva di malattia sono disponibili farmaci “*targeted*” utilizzati in associazione alla chemioterapia e/o come mantenimento: il bevacizumab (anticorpo monoclonale che interferisce con la neo-angiogenesi tumorale) e i *PARP-i* (olaparib e niraparib in I linea e dalla II linea con rucaparib). La terapia di mantenimento con gli inibitori di PARP, infatti, sembra essere particolarmente efficace nelle pazienti con questo profilo molecolare al punto da ritardare la recidiva di oltre 3 anni (nel mantenimento *upfront*) e di prolungare la sopravvivenza globale (nelle linee successive). Alla luce di questi importanti risultati, si sottolinea l’importanza dell’esecuzione del test BRCA al momento della diagnosi. Di recente, anche la combinazione di bevacizumab ed olaparib ha dimostrato di essere efficace nel prolungare la sopravvivenza libera da progressione di malattia, ottenendo l’approvazione come trattamento di mantenimento nelle pazienti responsive ad una chemioterapia di prima linea in particolari sottogruppi di donne con tumori caratterizzati da un deficit dei meccanismi di riparo del DNA legati al *pathway* della *Homologous Recombination Repair* (HRR). La presenza di tale condizione si associa ad una migliore prognosi per le pazienti ed è predittivo di risposta al trattamento con platino-derivati e PARP-inibitori. Tuttavia, la valutazione su tessuto tumorale dell’HRD, pur essendo necessaria ai fini della prescrivibilità del trattamento di combinazione (olaparib/bevacizumab) non è oggi effettuabile di routine per l’assenza di test diagnostici approvati, ma solo attraverso l’utilizzo di test commerciali forniti dalle aziende di riferimento. Sono in corso studi atti a validare test diagnostici accademici a livello nazionale.

Uno dei principali *unmet need* nel tumore ovarico è costituito dal trattamento di pazienti che sviluppano resistenza ai platino-derivati. Le nuove conoscenze relative alle caratteristiche biologiche e alle informazioni sempre crescenti su fattori prognostici e predittivi di questa neoplasia hanno stimolato lo sviluppo di numerosi trials clinici con combinazioni di farmaci a bersaglio molecolare volti a superare meccanismi di resistenza al platino. Tra i target più promettenti quello del recettore dei folati alfa; le combinazioni tra anti angiogenici e PARP-inibitori o immune-checkpoint inhibitors.

Alcuni di questi studi hanno dimostrato comprovata efficacia di alcune di queste combinazioni e saranno disponibili a breve nella pratica clinica.

3.15 Prostata

Giuseppe Tonini¹, Francesco Pantano², Michele Iuliani³, Lucia Fratino⁴, Sonia Simonetti⁵, Daniele Santini⁶

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

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

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

⁴SOC Oncologia Medica e dei tumori immunorelati. Centro di Riferimento Oncologico, IRCCS, Aviano – lfratino@cro.it

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

⁶UOC Oncologia Territoriale, Sapienza Università di Roma, Polo Pontino – daniele.santini@uniroma1.it

PROSTATA	
Incidenza	Nel 2022, sono state stimate circa 40.500 nuove diagnosi. Le neoplasie prostatiche sono le più frequenti nell'uomo (19,8% di tutti i tumori maschili)
Mortalità	Nel 2021, sono stimati 7.200 decessi per tumori della prostata. Le stime per il 2022 non sono disponibili.
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	91%
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	94%
Prevalenza	Sono 564.000 gli uomini viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore della prostata

Il carcinoma prostatico è divenuto, nell'ultimo decennio, il tumore più frequente nella popolazione maschile dei Paesi occidentali. Alla base di questo fenomeno, più che la presenza di fattori di rischio, c'è la maggiore probabilità di diagnosticare tale malattia attraverso uno screening precoce, come il dosaggio del PSA, l'esame digitoretale, l'ecografia prostatica e la biopsia sotto guida ecografica (si rimanda al capitolo 4.5 per l'approfondimento del problema della sovradiagnosi).

Nella fase iniziale il carcinoma della prostata è in genere asintomatico, ma con il progredire della malattia loco-regionale compaiono alcuni sintomi come la diminuzione della potenza del getto urinario, la pollachiuria, l'ematuria, la disuria e il dolore perineale. Nelle fasi più avanzate della malattia, essendo lo scheletro la prima sede di metastatizzazione, è caratteristico lo sviluppo di dolore osseo, localizzato principalmente a livello del rachide.

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

Nei pazienti a rischio intermedio-alto (rischio di recidiva locale superiore al 40%) possono essere indicati un trattamento radioterapico esterno e/o una terapia di deprivazione androgenica (ADT) oppure l'intervento di prostatectomia seguito da ormonoterapia adiuvante. L'ADT modifica gli effetti degli ormoni maschili sul tessuto prostatico e può essere effettuata mediante la castrazione chirurgica o la somministrazione di farmaci anti-androgeni.

Per i pazienti in progressione dopo deprivazione androgenica, le strategie terapeutiche

tiche attualmente disponibili comprendono l'ADT di seconda linea o la chemioterapia con docetaxel o con cabazitaxel, nei pazienti che sviluppano resistenza al docetaxel. Negli ultimi anni sono stati approvati, in seconda linea, due inibitori androgenici, abiraterone acetato e enzalutamide, nel trattamento del carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (mCRPC) dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel. Inoltre, i risultati di alcuni studi recenti hanno evidenziato l'efficacia dei farmaci ormonali di nuova generazione, in termini di sopravvivenza e di aumento del tempo alla progressione, anche in pazienti non metastatici e nei pazienti con malattia ormonosensibile. Più recentemente due antiandrogeni di nuova generazione hanno ottenuto l'approvazione in Italia nel trattamento del mCRPC non metastatico, ad alto rischio di sviluppo di metastasi: apalutamide e darolutamide. Inoltre apalutamide ha ricevuto l'indicazione anche nei pazienti con carcinoma prostatico metastatico sensibile agli ormoni in combinazione con ADT. In questo stesso setting, i dati recenti degli studi di fase III ARASENS e PEACE-1 hanno mostrato che l'utilizzo di darolutamide e abiraterone, rispettivamente, in combinazione con ADT e docetaxel, aumentano significativamente la sopravvivenza globale. Infine, la più grande novità di quest'anno riguarda sicuramente l'approvazione FDA della prima terapia target con radioligando, Pluvicto (lutezio Lu 177 vipivotide tetraxetano) in pazienti, affetti da mCRPC PSMA-positivo con poche ulteriori chance terapeutiche.

3.16 Testicolo

Giovanni Rosti¹, Paolo Pedrazzoli²

¹Oncologia Medica Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia – rosti.giovanni@gmail.com

²UOC Oncologia Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia e Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia – p.pedrazzoli@smatteo.pv.it

TESTICOLO	
Incidenza	Nel 2020, sono state stimate 2.300 nuove diagnosi. Le stime per il 2022 non sono disponibili
Mortalità	Dato non disponibile
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	93%
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	96%
Prevalenza	Sono 63.400 gli uomini viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del testicolo

I tumori del testicolo sono per il 95% germinali (seminomi e non seminomi). Si tratta di malattie con elevatissima sensibilità alla chemioterapia e per il seminoma anche alla radioterapia. Ciò spiega i risultati nella cura di tali malattie con circa il 99% di guarigione nei primi stadi clinici (malattia solo al testicolo) e di poco meno nei secondi (estensione ai linfonodi addominali). Anche nelle forme avanzate (circa un quarto dei casi) i risultati in termini di guarigione raggiungono il 75-80%.

In particolare nei primi stadi clinici la scelta fra osservazione o trattamento attivo (chemioterapia con un ciclo di carboplatino AUC7 / radioterapia, quest'ultima poco impiegata attualmente, per seminomi o un ciclo di cisplatino, etoposide, bleomicina – PEB per non seminomi) dipende sia da fattori prognostici (seminoma: dimensioni con cut off a 4 centimetri e/o invasione vascolare o della rete testis; non seminoma invasione vascolare e secondo alcuni autori predominanza di carcinoma embrionario) che da una scelta condivisa con il paziente. Se è vero infatti che un trattamento attivo riduce il rischio di ricadute a un 3-4%, in caso di recidiva la guarigione è un evento facilmente ottenibile, sebbene con terapia più impegnativa.

Nei secondi stadi seminoma in caso di stadio IIA (malattia linfonodale al massimo <2 cm) la radioterapia è la opzione più suggerita, mentre per stadi IIB (da 2 a 5 cm) lo schema PEB è considerato standard.

Per la malattia avanzata lo schema classico ed insuperato è costituito dal PEB “classico” su cinque giorni in tre o quattro cicli in base alla categoria prognostica (good, intermediate e poor). In caso di residuo di malattia post trattamento nei non seminomi va perseguita una chirurgia in Centri ad alto volume; il motivo della necessità di un intervento sta nella possibilità che il residuo contenga elementi vitali o teratoma anche con trasformazione maligna. Il teratoma infatti non risponde a chemio o radioterapia e si può manifestare la progressione nel quadro della “*teratoma growing syndrome*”

Nei pazienti che presentano progressione dopo prima linea è possibile la guarigione anche nel 25-40% dei casi con schemi sempre contenenti il cisplatino (con paclitaxel, ifosfamida o meno frequentemente la vinblastina). La chemioterapia ad alte dosi con trapianto di cellule progenitriche emopoietiche in studi corposi e retrospettivi ha dimostrato la possibilità di incrementare il tasso di guarigione fino ad oltre il 60% in seconda linea e fino al 40% in terza linea o successive. Tale procedura va effettuata in Centri con esperienza specifica. Fondamentale nei tumori germinali del testicolo è l'aiuto dei marcatori tumorali (beta HCG, alfafetoproteina, LDH) nella stadiazione, nel monitoraggio della terapia e nel follow-up.

Nuovi fattori prognostici individuati negativi per non seminoma avanzato sono: età (incrementi di 10 anni), valore 2,5 volte la norma per LDH e metastasi polmonari. La guarigione nei pazienti poor risk è salita a quasi il 70% negli ultimi 25 anni. Del tutto recentemente i miRNA (piccole molecole endogene di RNA) hanno dimostrato di essere altamente sensibili e specifici nell'individuare piccoli residui di malattia attiva, mentre nei teratomi non vengono espressi. Si prevede un loro impiego nei prossimi anni soprattutto in pazienti che non esprimano i marcatori classici.

Uno dei campi di interesse su cui ci si sta focalizzando è quello del follow-up che si sta sempre più demedicalizzando: le recidive nei primi stadi avvengono in genere entro i primi 2-3 anni mentre la cosiddetta “conditional survival” (probabilità di sopravvivenza a t anni) permette di definire un paziente con malattia avanzata guarito anche dopo che sono trascorsi 2 anni; le ricadute tardive sono poche anche se di difficile trattamento per la scarsa chemio-sensibilità. Fondamentale è la crio-preservazione dello sperma in caso di chemioterapia. Il follow-up del guarito prevede valutazioni andrologiche, neurologiche, cardiologiche miranti a valutare danni anche tardivi da trattamento chemioterapico.

3.17 Rene

Maria Teresa Ionta

Gruppo di Lavoro AIOM – AIRTUM – Fondazione AIOM – SIAPEC-IAP – PASSI e PASSI D'Argento – ONS; OLP Servizio Civile Universale in Oncologia; Presidente A.S.P.A.O. ONLUS – mtionta@yahoo.it

RENE	
Incidenza	Nel 2022, sono state stimate circa 12.600 nuove diagnosi (uomini = 7.800; donne = 4.800)
Mortalità	Le stime per il 2022 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	71% negli uomini e 71% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	83% negli uomini e 85% nelle donne
Prevalenza	Sono 144.400 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del rene (uomini = 97.200; donne = 47.200)

Il tumore del rene spesso resta clinicamente silente per la maggior parte del suo corso. In oltre la metà dei casi, infatti, il riscontro è occasionale e nel 55% dei casi è confinato al rene. Questo può dare ragione dell'alto tasso di sopravvivenza globale. La presenza di sintomi è spesso foriera di malattia avanzata. Nel 25-30% circa si presenta in fase loco-regionalmente avanzata e/o metastatica e, nel 25-30% circa dei casi, la malattia si ripresenta dopo chirurgia con intento curativo. Oltre il 50% dei pazienti diagnosticati in fase precoce guarisce.

Al fumo di sigaretta è attribuibile circa il 40% dei casi negli uomini; l'obesità gioca un ruolo importante nel sesso femminile. Attualmente non sono attivi programmi di screening istituzionali. Non sono validati markers tumorali specifici prognostici e/o predittivi di risposta. Lo stadio, il grading e l'istotipo restano i fattori prognostici più importanti. Istologicamente il tumore renale si presenta nel 75-80% dei casi con istotipo a cellule chiare, nel restante con istotipo non a cellule chiare di cui il più frequente è il papillare (15%) seguito dal cromofobo (5%), la componente sarcomatoide può sussistere.

La sopravvivenza dei pazienti affetti da carcinoma renale è in continuo aumento e gli anni 2000, rispetto agli anni '90, hanno registrato un incremento assoluto di 25 e 11 punti percentuali, rispettivamente, negli USA e in Italia, rappresentando uno dei maggiori risultati ottenuti, in gran parte legato alle terapie target innovative per la fase avanzata, utilizzate negli ultimi 10 anni.

Argomento di grande attualità riveste ancora la nefrectomia citoriduttiva, per la quale sono state delineate le categorie dei pazienti che potrebbero giovare dell'intervento, identificando tra questi: a) pazienti in buon PS e oligometastatici, per i quali la nefrectomia e l'eventuale metastasectomia rappresenterebbe una non più evidenza di malattia; b) pazienti con istologia "non a cellule chiare", per i quali la terapia sistemica è scarsamente efficace; c) pazienti in buona risposta al trattamento sistemico, come consolidamento; d) pazienti con situazione locale problematica, causa di interruzione di trattamento sistemico, (sanguinamento, dolore resistente), e) come palliazione. Non è

indicata nel rischio sfavorevole, resta una opzione da valutare, caso per caso, nel rischio intermedio.

Per quanto riguarda il trattamento post chirurgia radicale, per la prima volta, ad inizio 2022, l'EMA ha approvato pembrolizumab in monoterapia per 1 anno per il trattamento adiuvante di adulti con carcinoma a cellule renali a maggior rischio di recidiva a seguito di nefrectomia o a seguito di nefrectomia e resezione di lesioni metastatiche. Si attende, a breve, la rimborsabilità da parte di AIFA.

Il trattamento della malattia metastatica tiene conto dei livelli di rischio per la sopravvivenza. La stratificazione di Motzer (MSKCC) e di Heng (IMDC), le più usate, sono in grado di stratificare i pazienti al fine di definire le indicazioni terapeutiche e di estrapolare i dati di sopravvivenza per ogni gruppo a rischio. La sopravvivenza a 2 anni varia dal 75% per il gruppo a rischio favorevole, al 7% per il gruppo a rischio sfavorevole. Allo stato attuale, per quanto riguarda il **tumore del rene a cellule chiare**, abbiamo a disposizione numerosi farmaci per **la prima linea metastatica**: a) per i livelli di rischio favorevole e intermedio: sunitinib, bevacizumab associato a interferone, pazopanib, b) per il livello di rischio sfavorevole: temsirolimus, sunitinib e pazopanib, e c) di recente approvazione, il cabozantinib per il rischio intermedio e sfavorevole. A dicembre 2020 AIFA ha decretato la rimborsabilità di pembrolizumab più axitinib per tutti i sottogruppi di rischio. A Gennaio 2022, l'AIFA ha approvato l'estensione di indicazione di nivolumab in associazione ad un basso dosaggio di ipilimumab, per i pazienti a rischio intermedio e sfavorevole. L'EMA ha recentemente approvato cabozantinib in associazione a nivolumab e pembrolizumab in associazione a lenvatinib per tutte le categorie di rischio IMDC. Si attende la rimborsabilità da parte di AIFA. In casi selezionati si può prendere in considerazione l'attiva sorveglianza per i pazienti con IMDC favorevole e oligometastatici. **Per la seconda linea e successive**, le opzioni terapeutiche attualmente disponibili, in relazione alle categorie di rischio e al farmaco utilizzato in prima linea, sono rappresentate da: nivolumab, cabozantinib, axitinib, sunitinib, everolimus e sorafenib. Per il **tumore del rene non a cellule chiare**, in attesa di nuove e promettenti terapie, il farmaco di riferimento resta il sunitinib.

3.18 Vescica

Sergio Bracarda

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

s.bracarda@aosp terni.it

VESCICA	
Incidenza	Nel 2022, sono state stimate circa 29.200 nuove diagnosi (uomini = 23.300; donne = 5.900; 11,4% e 3,2% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente)
Mortalità	Nel 2021, sono stimati 6.100 decessi (uomini = 4.800; donne = 1.300). Le stime per il 2022 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	80% uomini e 78% donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	86% negli uomini e 87% nelle donne
Prevalenza	Sono 313.600 i soggetti viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore della vescica (uomini = 255.000; donne = 58.600)

Più del 90% dei tumori della vescica, da distinguere in forme superficiali (due terzi circa dei casi: CIS, Ta, T1) e forme infiltranti la tonaca muscolare ($\geq T2$), è costituito da carcinomi uroteliali, aventi come causa principale, come nel caso del tumore del polmone, il fumo di sigaretta. Il carcinoma uroteliale non è ad oggi considerato tra le forme a trasmissione familiare, anche se sono state documentate alcune alterazioni dei geni BRCA, un rischio aumentato è stato tuttavia documentato, specie per le forme dell'alta via escretrice (pelvi renale e uretere), in famiglie con carcinoma coloretale ereditario non poliposico (sindrome di Lynch).

Il trattamento e la prognosi delle neoplasie della vescica differiscono in modo sostanziale a seconda che si tratti di forme superficiali, muscolo-infiltranti o metastatiche. Nel primo caso la malattia va sottoposta a resezione endoscopica vescicale transuretrale (TUR-BT) sia a scopo diagnostico-stadiativo che terapeutico (ovviamente nel caso di conferma istologica di forma superficiale: CIS, Ta, T1), alla resezione endoscopica vengono quasi sempre associati trattamenti chemioterapici o immunoterapici (BCG) post-operatori endovesicali allo scopo di ridurre i tassi di recidiva (frequenti) o progressione della malattia a tumore muscolo-infiltrante.

Il trattamento di scelta della malattia muscolo-infiltrante è invece rappresentato dalla cistectomia radicale, associata quando possibile a chemioterapia preoperatoria con schemi a base di cisplatino (cisplatino e gemcitabina, dose dense M-VAC), con dimostrato vantaggio in sopravvivenza, e a ricostruzione vescicale ortotopica con ansa intestinale; in alternativa è possibile valutare trattamenti chemioterapici adiuvanti, con dati iniziali anche a favore di possibili trattamenti adiuvanti immunoterapici. In una minoranza di casi ben selezionati è possibile proporre strategie di preservazione della vescica ("bladder sparing") con trattamenti integrati e sequenziali di chirurgia endoscopica massimale e chemio-radioterapia (cosiddetti approcci trimodali).

Nel caso di una malattia vescicale avanzata (alla diagnosi o recidivata dopo trat-

tamento potenzialmente radicale per malattia localizzata) il trattamento di scelta in prima linea in Italia è oggi rappresentato da una polichemioterapia con schemi comprendenti platino (cisplatino o carboplatino associati a gemcitabina, in alternativa M-VAC) e con potenziale maggior efficacia del cisplatino rispetto al carboplatino in queste neoplasie seguita, con significativi vantaggi in sopravvivenza, da una immunoterapia di mantenimento con avelumab nei pazienti che abbiano ottenuto un controllo di malattia (remissione completa, parziale o stazionarietà) dopo almeno 4 cicli di chemioterapia. Da ricordare, nei casi non candidabili a terapie a base di platino, un “warning” delle Agenzie regolatorie internazionali che ha limitato l’uso di Checkpoint Inhibitors (CPI) in monoterapia in prima linea ai soli casi unfit per cisplatino e con elevata espressione di PD-L1, indicazione peraltro al momento non rimborsata in Italia.

L’ulteriore uso di CPI per la patologia vescicale in Italia, è al momento limitato alla sola seconda linea di trattamento, sulla base di uno studio di fase III che ha dimostrato un significativo aumento di sopravvivenza rispetto a vari farmaci chemioterapici (vinflunina, taxani.) a scelta dello sperimentatore.

Numerosi studi clinici e biologici recenti supportano inoltre un possibile uso, anche a breve, di nuovi agenti terapeutici attivi su bersagli molecolari variamente espressi dalle cellule dei tumori vescicali, o in modo minoritario come nel caso degli inibitori di FGF-R (Fibroblast Growth Factor Receptor) o degli inibitori di PARP o in modo prevalente, come nel caso degli immunoconiugati e di Nectina-4, TROP-2 ed HER2). Sono inoltre allo studio anche nuove combinazioni di farmaci (CPI associati a chemioterapici tradizionali o ad agenti a bersaglio molecolare) in vari setting di malattia (fase pre-operatoria, fase avanzata), allo scopo di verificarne efficacia e tollerabilità, problema quest’ultimo di estrema importanza sia per il tipo di farmaci impiegati, a volte caratterizzati da tossicità peculiari che per la tipologia di pazienti trattati, spesso anziani, in trattamento con vari farmaci e affetti da numerose altre patologie.

3.19 Sistema nervoso centrale

Giuseppe Lombardi¹, Vittorina Zagonel²

¹Dipartimento di Oncologia, Oncologia 1, Istituto Oncologico Veneto-IRCCS, Padova – giuseppe.lombardi@iov.veneto.it

²Dipartimento di Oncologia, Oncologia 1, Istituto Oncologico Veneto-IRCCS, Padova – vittorina.zagonel@iov.veneto.it

SISTEMA NERVOSO CENTRALE	
Incidenza	Nel 2020, sono state stimate circa 6.100 nuove diagnosi (uomini = 3.500; donne = 2.600). Le stime per il 2022 non sono disponibili
Mortalità	Le stime per il 2022 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	24% negli uomini e 27% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	Stime non disponibili
Prevalenza	Sono 52.800 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del sistema nervoso centrale (uomini = 23.500; donne = 29.300)

I tumori del sistema nervoso centrale (SNC) sono costituiti da un gruppo di entità eterogeneo per morfologia, sede di insorgenza, aspetti biologici, clinici e prognostici. Fra i fattori di rischio, le esposizioni a radiazioni gamma e X sono definite dalla IARC cancerogeni del Gruppo 1 (agenti per i quali vi è sufficiente evidenza di effetto carcinogeno nell'uomo) per i tumori del SNC; per l'esposizione a campi elettromagnetici (inclusi quelli derivanti dall'uso di telefoni cellulari) è riconosciuta invece una limitata evidenza negli esseri umani. Alcune sindromi genetiche sono associate a un maggior sviluppo di tumori del SNC, ad esempio le neurofibromatosi (tipo 1 e tipo 2) e la sindrome di Li-Fraumeni. Inoltre è stato osservato un maggior rischio di tipo familiare non associato a sindromi genetiche note.

A differenza di alcuni Paesi industrializzati quali gli USA e l'Inghilterra dove si assiste ad un costante incremento, l'incidenza negli ultimi anni dei tumori del SNC in Italia appare pressappoco stabile; i tumori maligni sono più frequenti negli uomini rispetto alle donne.

Non esiste la possibilità di una "diagnosi precoce". La maggior parte dei tumori del SNC viene diagnosticata a seguito della comparsa di sintomi. Fino ad ora non sono riconosciuti test efficaci a livello di popolazione per una diagnosi precoce. I pazienti affetti da sindromi ereditarie associate a un rischio elevato anche per questi tumori devono essere valutati caso per caso. Per quanto riguarda la prevenzione primaria, una domanda in parte irrisolta è il ruolo dei telefoni cellulari e 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.

Il tumore maligno del SNC più frequente nell'adulto è il glioblastoma, con un tasso di incidenza stimato intorno a 3-4 casi su 100.000 abitanti per anno. L'età di insorgenza media del glioblastoma è intorno ai 65 anni con una incidenza a questa età di circa 10-12 casi per 100.000 abitanti all'anno. La sopravvivenza mediana è di circa 15 mesi con un tasso di sopravvivenza inferiore al 5% a 5 anni dalla diagnosi. La terapia standard consiste nella resezione chirurgica seguita da radioterapia e chemioterapia con temozolomide (protocollo Stupp). Al momento della recidiva, non esiste un trattamento standardizzato ed è consigliabile inserire il paziente in trials clinici sperimentali. Tuttavia, un recente studio italiano di fase 2, multicentrico, randomizzato (studio REGOMA, Lombardi G. et al, Lancet Oncology 2019) ha dimostrato una maggiore efficacia del farmaco regorafenib versus il trattamento con nitrosourea in pazienti con recidiva di glioblastoma. Per questa popolazione, l'AIFA ne ha recentemente approvato il suo utilizzo (L. 648/96) ed è stato, inoltre, inserito nelle linee guida NCCN 2021. Sulla base dei promettenti risultati di questo studio è in corso un nuovo trial clinico chiamato REGOMA-2 con lo scopo di studiare la fattibilità e l'efficacia del regorafenib in associazione al trattamento standard in prima linea dopo la chirurgia nei nuovi casi di glioblastoma e senza aspettare l'insorgenza della recidiva.

Appaiono promettenti i primi risultati sulla "targeted therapy" (terapia a bersaglio molecolare) in particolare con inibitori BRAF e NTRK; per la rarità della patologia tumorale e delle specifiche mutazioni genetiche è fondamentale, quando possibile, la presa in carico e l'inserimento dei pazienti in protocolli sperimentali presso centri neuro-oncologici di riferimento.

3.20 Tiroide

Laura D. Locati¹, Giovanni Bernardo²

¹Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia; Oncologia Traslazionale, IRCCS ICS Maugeri – lauradeborah.locati@unipv.it

²Oncologia Medica, Istituto Clinico Città di Pavia (Gruppo San Donato), Pavia – gbernardo46@gmail.com

TIROIDE	
Incidenza	Nel 2022, sono state stimate circa 12.200 nuove diagnosi (uomini = 3.500; donne = 8.700)
Mortalità	Le stime per il 2022 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	92% uomini e 96% donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	97% negli uomini e 99% nelle donne
Prevalenza	Sono 212.900 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore della tiroide (uomini = 46.000; donne = 166.900)

Il carcinoma della tiroide è oggi uno dei tumori più frequenti in Italia, in particolare nelle donne giovani <40 anni è al secondo posto dopo il carcinoma della mammella. Le motivazioni di questo trend sono state ampiamente spiegate nel capitolo 4.6 (edizione 2020), dando particolare risalto al ruolo della sovradiagnosi. Fra le forme differenziate, solo per il carcinoma papillare si è registrato un progressivo incremento di incidenza, mentre le altre istologie più rare, come il carcinoma follicolare, non sembrerebbero seguire il trend di incidenza del carcinoma papillare. Per tutte le istologie, l'intervento chirurgico ha un ruolo fondamentale nel percorso di cura. Nei carcinomi differenziati, l'emitiroidectomia o la tiroidectomia totale, seguita da radioterapia metabolica nei casi ad alto rischio, rimane la terapia standard. Purtroppo, il 10-15% dei pazienti può sviluppare metastasi a distanza e 2/3 di questi pazienti svilupperanno nel corso della loro storia clinica. L'analisi NGS per ricerca mutazioni (DNA) e prodotti di fusione (RNA) è suggerita in tutti i pazienti con carcinoma avanzato/metastatico iodio resistente. Lenvatinib, potente inibitore dell'attività tirosin-chinasica del vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) è la prima linea di terapia per i pazienti con malattia radio-iodio resistente.

Questo farmaco ha dimostrato un vantaggio significativo in progression-free survival (PFS) verso placebo in uno studio randomizzato di fase III con una mediana di 18,3 mesi (95% CI, 15,1 – non stimabile) verso 3,6 mesi (95% CI, 2,2 - 3,7), rispettivamente (hazard ratio per progressione o decesso, 0,21; 99% CI, 0,14 - 0,31; P<0,001). Più recente è l'acquisizione di nuovi farmaci in seconda linea come cabozantinb (prescrivibile con la legge 648/96) e selpercatinib nei casi con riarrangiamento di RET; entrectinib e larotrectinib in caso di riarrangiamenti di NTRK con indicazione agnostica.

3.21 Linfomi di Hodgkin

Stefano Luminari

Università di Modena e Reggio Emilia, AUSL IRCCS di Reggio Emilia – sluminari@unimore.it

LINFOMI HODGKIN	
Incidenza	Nel 2020, sono state stimate circa 2.150 nuove diagnosi (uomini = 1.220; donne = 930). Le stime per il 2022 non sono disponibili
Mortalità	Dato non disponibile
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	85% negli uomini e 87% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	91% negli uomini e 92% nelle donne
Prevalenza	Sono 67.000 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di linfoma di Hodgkin (uomini = 38.000; donne = 29.000)

I linfomi di Hodgkin (LH) sono tumori del sistema immunitario caratterizzati da un primo picco di incidenza attorno ai 30 anni e da un secondo picco attorno ai 70 anni e sono la neoplasia più frequente nella fascia di età compresa tra i 20 e i 30 anni. Complessivamente il tasso di incidenza nei Paesi industrializzati, tra cui l'Italia, si attesta a 3-4 casi per 100.000 abitanti per anno con un lieve eccesso di casi nei soggetti di sesso maschile. La malattia si presenta generalmente con l'ingrossamento dei linfonodi del collo e del torace ma in circa la metà dei casi lo stadio è avanzato con il possibile coinvolgimento di organi extranodali come il polmone, la milza e lo scheletro. Tra i fattori di rischio per il LH, l'infezione da EBV rappresenta quello supportato dalle maggiori evidenze e si stima avere un ruolo nella genesi di un terzo circa dei casi. Anche per il LH così come per gli altri linfomi non esistono programmi di prevenzione primaria e secondaria.

La terapia del LH si basa sulla somministrazione di schemi polichemioterapici, generalmente ABVD, associati in alcuni casi a trattamento radioterapico utilizzati in combinazione con la chemioterapia negli stadi localizzati o come terapia di consolidamento nei casi con risposta incompleta dopo chemioterapia. Per i pazienti che presentano malattia resistente o recidiva alla terapia di prima linea è previsto, se fattibile, l'utilizzo di terapie ad alte dosi con supporto di cellule staminali autologhe (autotrapianto di midollo). Grazie all'efficacia dei trattamenti disponibili il LH rappresenta uno dei maggiori successi dell'oncologia moderna come documentato dall'ottima sopravvivenza a 5 anni pari a circa il 90%. L'elevata curabilità del LH si riflette nell'elevata prevalenza pari a oltre 70.000 soggetti viventi con pregressa diagnosi di LH, dato destinato ad aumentare in maniera costante nel tempo.

Ulteriori miglioramenti del trattamento del LH sono ancora possibili e riguardano l'incremento dell'efficacia delle terapie dei soggetti anziani per i quali la sopravvivenza a 5 anni si attesta attorno al 50% e la personalizzazione delle terapie dei pazienti più giovani per i quali è ancora necessario lavorare per ridurre la morbilità e la mortalità

indotta dai trattamenti antitumorali. La ricerca clinica è molto attiva in questo campo e si basa sull'utilizzo di tecniche diagnostiche avanzate come la FDG-PET per modulare l'intensità dei trattamenti, e sull'utilizzo di nuovi farmaci, tra cui spiccano gli anticorpi monoclonali (anti-CD30) e l'uso dell'immunoterapia con checkpoint inibitori (anti-PD1). Sono attualmente in corso numerosi studi clinici condotti per testare la possibilità di giungere in tempi brevi alla riduzione dell'indicazione a trattamenti chemioterapici per i nostri giovani pazienti. Per la maggior parte dei pazienti con linfoma di Hodgkin che guariscono con una prima linea di terapia convenzionale il principale obiettivo è oggi quello di personalizzare con precisione la cura per evitare effetti tardivi e limitare ulteriormente l'impatto della diagnosi di linfoma sull'attesa di vita e sulla qualità di vita del paziente.

Discorso a parte merita la gestione del LH diagnosticato nel paziente anziano. Anche in questi casi la terapia ha come obiettivo la guarigione del paziente ma è efficace in una percentuale minore di casi pari a circa il 50% dei pazienti con età > 60 anni. In questi soggetti alla presenza del linfoma si aggiungono altri fattori associati alla diversa fisiologia del soggetto anziano, alle copatologie presenti e alla minore capacità di tollerare trattamenti chemioterapici completi. In questo gruppo di pazienti la disponibilità di nuovi farmaci caratterizzati da un migliore profilo di sicurezza e la migliore gestione del soggetto fragile maturata negli anni, offrono importanti prospettive di miglioramento.

3.22 Linfomi non-Hodgkin

Stefano Luminari¹, Domenico Penna²

¹Università di Modena e Reggio Emilia, AUSL IRCCS di Reggio Emilia – sluminari@unimore.it

²Ematologia, AUSL IRCCS di Reggio Emilia – domenico.penna@aust.re.it

LINFOMI NON-HODGKIN	
Incidenza	Nel 2022, sono state stimate circa 14.400 nuove diagnosi (uomini = 8.100; donne = 6.300)
Mortalità	Dato non disponibile
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	67% negli uomini e 70% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	83% negli uomini e 85% nelle donne
Prevalenza	Sono 156.400 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di linfoma non-Hodgkin (uomini = 82.800; donne = 73.600)

I linfomi non Hodgkin (LNH) rappresentano un gruppo eterogeneo di neoplasie del sistema immunitario che originano dai linfociti di tipo B o T. In base alla più recente classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità sono descritti più di 60 tipi di LNH, ognuno dei quali identificato come entità a sé stante. La descrizione epidemiologica di tutti i LNH senza ulteriori distinzioni fornisce pertanto informazioni complessive sull'andamento di un gruppo complesso di patologie tumorali ma non tiene conto di possibili differenze e variazioni a livello delle singole entità noso-

logiche. Un primo commento sui dati epidemiologici per i LNH è relativo ai dati di incidenza che confermano questo gruppo di patologie come uno dei primi 10 tumori per frequenza in Italia, in uguale misura per uomini e donne, pari al 3% circa di tutte le neoplasie. L'analisi dei trend di incidenza conferma una sostanziale stabilizzazione dell'incremento dei nuovi casi negli ultimi anni. Con poche eccezioni, i LNH rappresentano patologie dell'età medio avanzata, colpiscono gli uomini in maniera simile alle donne con un rapporto di 1,1/1. Ad oggi sono noti molteplici fattori di rischio che comprendono l'esposizione ad agenti infettivi (EBV, HIV, *Helicobacter Pylori*), stati di immunodepressione secondaria a patologie autoimmuni o indotti da farmaci, ed esposizione a sostanze tossiche come ad esempio pesticidi e derivati del benzene.

Per nessuno tra i LNH esistono programmi di prevenzione primaria o secondaria e il riscontro della malattia avviene generalmente in maniera casuale per la comparsa di una tumefazione linfonodale o come riscontro incidentale in corso di accertamenti. Come tutte le neoplasie ematologiche anche i linfomi sono considerati malattie disseminate e il loro trattamento prevede l'utilizzo di chemioterapia associata o meno all'immunoterapia e, in alcuni casi, a radioterapia. In virtù dell'elevata chemosensibilità e radiosensibilità i LNH rappresentano oggi una delle neoplasie più curabili con terapia medica come confermato dalla sopravvivenza netta a 5 anni pari al 67% per gli uomini e al 70% per le donne. Anche nell'analisi della sopravvivenza va sottolineato come nonostante la curabilità dei pazienti con LNH sia tra le più elevate, esiste una notevole variabilità di andamento clinico con sopravvivenze a 5 anni superiori al 90% per alcuni linfomi indolenti a cellule B, ma con sopravvivenze nettamente inferiori per malattie più aggressive come i più rari linfomi a cellule T. A ulteriore commento dei dati di sopravvivenza va ricordato il netto miglioramento del dato per i casi di linfoma a cellule B per cui l'aggiunta dell'immunoterapia alla chemioterapia ha contribuito ad aumentare in maniera significativa il numero dei guariti.

L'effetto combinato tra incidenza stabile e sopravvivenza in miglioramento determina dati di prevalenza che mostrano un incremento annuale pari all'8% circa.

Le principali novità sui LNH riguardano gli aspetti terapeutici. Grazie ai buoni risultati degli studi clinici la terapia di alcuni linfomi come la leucemia linfatica cronica è stata rivoluzionata relegando l'indicazione per i trattamenti chemioterapici a piccoli gruppi di pazienti e confermando l'efficacia di trattamenti non chemioterapici per la maggior parte dei pazienti e delle condizioni cliniche. Ulteriore novità che è già diventata una realtà terapeutica anche in Italia è rappresentata dall'utilizzo delle terapie cellulari e in particolare dei trattamenti con linfociti T ingegnerizzati (CART). La terapia CART è già disponibile in Italia per il trattamento del paziente con DLBCL e con linfoma mantellare plurirecividati e per i DLBCL consente di ottenere guarigioni nel 30-40% di soggetti privi di altre opzioni terapeutiche. Nel prossimo futuro è attesa un'estensione delle indicazioni ad altri tipi di LNH come i linfomi follicolari e all'anticipazione dell'indicazione al trattamento dei pazienti con DLBCL già alla prima recidiva, in virtù degli esiti positivi di studi randomizzati recentemente completati. La ricerca farmacologica sta ottenendo inoltre importanti risultati con lo sviluppo di nuovi immunoterapici e in particolare degli anticorpi bispecifici e dei farmaci immunoconiugati che rappresenterebbero un'opportunità per i futuri pazienti. Per i prossimi anni sono inoltre attesi cambiamenti importanti nella classificazione e nella gestione

dei pazienti con LNH. Gli studi sulla patogenesi e sulla classificazione dei diversi LNH si sta arricchendo di valutazioni molecolari che stanno permettendo di identificare, nei diversi tipi di LNH, clusters molecolari di malattia tra loro omogenei in grado di guidare l'innovazione terapeutica utilizzando i nuovi farmaci a bersaglio molecolare in una logica di medicina di precisione.

La combinazione tra innovazione terapeutica e miglioramento delle conoscenze sulla biologia della malattia rappresenta un'opportunità unica di sviluppo che contribuirà ulteriormente al miglioramento delle cure di pazienti con LNH.

3.23 Leucemie

Domenico Penna¹, Stefano Luminari²

¹Ematologia, AUSL IRCCS di Reggio Emilia – domenico.penna@ausl.re.it

²Università di Modena e Reggio Emilia, AUSL IRCCS di Reggio Emilia – sluminari@unimore.it

LEUCEMIE	
Incidenza	Nel 2022 sono attese circa 9.600 nuove diagnosi di leucemie (uomini = 5.300; donne = 4.300)
Mortalità	Nel 2021, sono stimati 6.300 decessi (uomini = 3.500; donne = 2.800). Le stime per il 2022 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	48% negli uomini e 47% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	67% negli uomini e 66% nelle donne
Prevalenza	Sono 85.000 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di leucemia (uomini = 45.900; donne = 39.100)

Con il termine leucemia si fa riferimento ad una serie di malattie neoplastiche che colpiscono i globuli bianchi più immaturi. Tali patologie si sviluppano nel midollo osseo e portano alla produzione di un elevato numero di cellule, denominate blasti, che possono crescere notevolmente in numero ostacolando la produzione degli elementi cellulari normali (globuli bianchi, piastrine e globuli rossi), dando origine alle manifestazioni cliniche della malattia: infezioni, sanguinamenti e sintomi da anemia. Le leucemie possono essere classificate in acute e croniche, in base all'andamento clinico più o meno aggressivo, e in mieloidi o linfatiche, in base alla cellula clonale di origine. Nonostante secondo l'approccio epidemiologico utilizzato in questo report le leucemie vengano considerate un'entità a sé stante, da un punto di vista clinico e anatomopatologico è necessario tenere distinte tra loro le diverse patologie.

Le leucemie acute sono malattie con prognosi severa e andamento rapido che includono Leucemia Mieloide Acuta (LMA) e Leucemia Linfatica Acuta (LLA). Tali condizioni prevedono l'utilizzo di chemioterapia ad alte dosi e l'opzione trapiantologica. La LMA è caratterizzata da decorso molto rapido e prognosi infausta. L'incidenza è

stimata intorno a 3,5 casi per 100.000 individui per anno e si può presentare a qualsiasi età, ma la sua frequenza aumenta con l'età avanzata, tanto da rappresentare la quasi totalità delle leucemie acute dell'anziano. La LLA, al contrario, rappresenta l'80% delle leucemie nei bambini e nei giovani sotto i 15 anni mentre è meno frequente nell'adulto rappresentando solo il 20% delle forme leucemiche in età avanzata. L'età di insorgenza influenza fortemente la prognosi, maggiormente favorevole in età pediatrica. La cellula di origine di questa malattia può essere il linfocita B, 80% dei casi, o il linfocita T, nel restante 20%. Dal punto di vista terapeutico è importante segnalare in quest'ambito la recente approvazione della terapia cellulare CAR-T, volta a migliorare la sopravvivenza dei pazienti resistenti ad altre terapie.

Le leucemie croniche sono neoplasie caratterizzate da un andamento clinico lento e progressivo che consente l'utilizzo di trattamenti farmacologici mirati a controllare la malattia senza necessariamente eradicarla. Tali neoplasie sono meglio definite sindromi mieloproliferative e includono tra le altre la Leucemia Mieloide Cronica (LMC), la Policitemia Vera, la Trombocitemia Essenziale e la Mielofibrosi. La LMC rappresenta il 15-20% di tutti i casi di leucemia e ha un'incidenza di 1-2 casi ogni 100.000 individui per anno. La storia naturale della malattia e la prognosi dei pazienti oggi è radicalmente migliorata grazie all'introduzione da circa 15 anni di una classe di farmaci, gli inibitori di tirosin-kinasi, una terapia molecolare in grado di bloccare la proliferazione delle cellule leucemiche.

4 Approfondimenti

4.1 Prevenzione e cambiamento climatico. Ambiente e cancro

Paolo Vineis

Imperial College, Londra

Questo capitolo intende fornire qualche informazione essenziale sui rapporti tra ambiente e cancro, ponendo il problema nella più ampia prospettiva della crisi ambientale e del cambiamento climatico.

Sulla crisi ambientale una delle fonti più autorevoli è costituita dai rapporti dello Stockholm Resilience Centre, uno dei quali richiama la nostra attenzione sugli inquinanti chimici (Fig. 18) (Persson et al, 2022). La figura mostra che in anni recenti vi è stata una accelerazione della immissione di sostanze chimiche nell'ambiente, inclusi gli antibiotici e le microplastiche, largamente a partire dalle economie emergenti asiatiche. Molte delle sostanze incluse nella figura sono conosciute da molti anni, e dovrebbero da tempo essere regolamentate. Purtroppo i sistemi di identificazione precoce della tossicità delle sostanze chimiche sono insufficienti, e le regolamentazioni ambientali sono disomogenee nei vari Paesi. Come suggerisce l'articolo, nella Unione Europea, che pure ha la legislazione più avanzata al mondo (REACH), solo il 20% delle sostanze immesse sul mercato viene sottoposto a test tossicologici. Per fare un esempio, vi è stata molta discussione sulla cancerogenicità dell'erbicida glifosato, per il quale un gruppo di lavoro dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (d'ora in poi IARC) ha espresso il giudizio di "possibile cancerogeno". Al di là delle prove scientifiche, che qui non considero, vorrei attirare l'attenzione sulla portata del problema, visto che sono state utilizzate dal 1974 almeno 10 milioni di tonnellate di glifosato sui terreni agricoli ma anche nei giardini inclusi quelli scolastici. Non si può pensare di ignorare l'impatto ambientale di una simile quantità di una sostanza, che è solo una tra le tante in uso. Questo è il problema che Persson e colleghi sollevano, e cioè la sproporzione tra le sostanze presenti nell'ambiente (si stima che siano almeno 350.000) e quelle sottoposte a test tossicologici e a valutazioni di impatto ambientale.

A dimostrazione della lentezza con cui in passato si è proceduto a saggiare la tossicità vale per tutti l'esempio delle amine aromatiche, una classe di cancerogeni potenti. La loro cancerogenicità era stata sospettata nel 1895 dal dottor Rehn in base

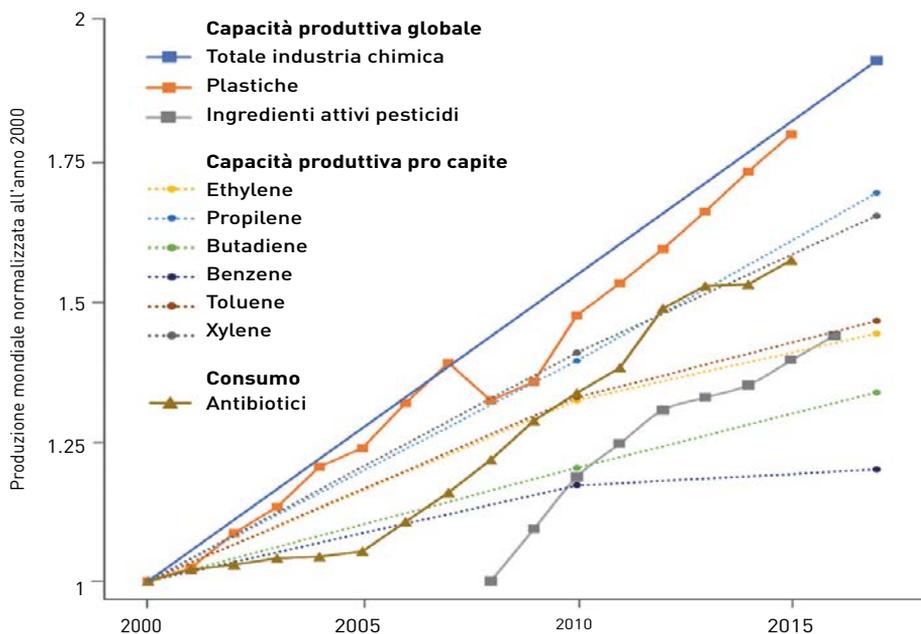


FIGURA 18. Produzione di sostanze chimiche, plastiche e antibiotici, 2000-2017

Persson et al, 2022.

all'osservazione di 3 casi di tumori della vescica in lavoratori addetti alla produzione di coloranti; poi ancora negli anni '30 sulla base di esperimenti nei cani (una specie suscettibile). Ma fu dimostrata definitivamente solo negli anni '50 attraverso indagini epidemiologiche nei lavoratori chimici inglesi.

Abbiamo informazioni sulla tossicità solo per una minoranza delle sostanze, e sappiamo poco di che cosa succede quando queste si trovano in miscele, come abitualmente avviene. Le esposizioni ambientali hanno alcune caratteristiche in comune: (a) sono molto diffuse, come gli inquinanti atmosferici che interessano miliardi di persone nel mondo; (b) spesso si verificano a basse dosi, come per esempio gli interferenti endocrini nel cibo e in altri prodotti. In realtà certe popolazioni possono avere esposizioni elevate o anche molto elevate, per esempio agli inquinanti atmosferici domestici emessi dalle stufe a legna o carbone nei Paesi in via di sviluppo; (c) spesso si verificano sotto forma di miscele, come le centinaia di sostanze che si trovano nell'acqua del rubinetto; (d) tendono a riguardare tutte le classi di età se non l'intero arco della vita (iniziando in utero e continuando fino all'età avanzata); (e) possono riguardare singoli agenti ed esporre le persone attraverso un'unica o predominante via di esposizione (per esempio la diossina per via alimentare); oppure può trattarsi di miscele da sorgenti multiple e attraverso molteplici vie di esposizione (per esempio i metalli pesanti, gli inquinanti atmosferici gassosi o il particolato).

Il programma delle Monografie della IARC ha classificato come cancerogeni per l'uomo (gruppo I secondo i loro criteri) i seguenti contaminanti ambientali o miscele: inquinamento atmosferico, particolato PM2.5, amianto, fumo passivo, arsenico, alcune diossine, PCB (bifenili policlorurati), acido aristolochico, lindano, cadmio,

nickel, cromo esavalente, radon, benzopirene, benzene, berillio, erionite, formaldeide, aflatoxine e radiazioni solari. La classificazione è imperfetta perché spesso non si hanno informazioni accurate sulla presenza nell'ambiente; per esempio per molti cancerogeni occupazionali, oltre a quelli elencati, non è nota o ben documentata la presenza nell'ambiente. Inoltre questa lista è con tutta probabilità incompleta a causa dei tempi lunghi che sono richiesti alla conduzione di ricerche epidemiologiche. Un numero molto più elevato di sostanze che contaminano l'ambiente è stato classificato dai gruppi di lavoro IARC come potenzialmente cancerogeno sulla base di studi sperimentali negli animali e di limitate prove epidemiologiche. A molte di queste sostanze le esposizioni avvengono a concentrazioni molto più elevate nei Paesi in via di sviluppo (Vineis and Xun, 2009).

L'inquinamento atmosferico è la principale causa di morte di origine ambientale. Esso richiede normative più stringenti, in particolare nei Paesi a basso reddito. Anche nei Paesi ricchi vi sono molte azioni che possono essere intraprese per ridurre l'esposizione, oltre a controlli più severi sulle emissioni: ridurre il traffico di veicoli privati, incentivare il trasporto attivo e investire nei trasporti pubblici. Non dimentichiamo che queste misure contribuiscono anche a mitigare il cambiamento climatico e rientrano dunque nelle politiche dei co-benefici (vedi oltre).

Stime del 2017 suggeriscono che la mortalità da malattie cardiovascolari spiega la maggior parte delle morti dovute a PM2.5. Il PM2.5 è considerato responsabile del 17,5% delle morti da infarto ischemico, 14% delle malattie cardiovascolari, 15,5% dei tumori del polmone, 24% delle infezioni delle basse vie respiratorie e 27% delle malattie croniche ostruttive del cuore (Cohen et al, 2017).

L'esposoma

Diversi autori hanno cercato di quantificare la quota di tumori dovuti alle esposizioni ambientali, e queste venivano intese come esposizioni non legate a abitudini o caratteristiche personali (fumo, alcol, alimentazione - esclusi additivi o pesticidi -, obesità, cause genetiche ereditarie). A partire dalla stima fornita originariamente da Doll e Peto (1981) per gli USA (3% di tutti i tumori, includendo inquinamento, additivi per il cibo e prodotti industriali) altre più recenti si sono attestate su livelli simili (Soerjomataram, 2015). Il problema di queste stime è che non tengono conto della elevata inaccuratezza con cui le esposizioni ambientali vengono abitualmente misurate. Non è molto difficile indagare gli effetti del fumo di sigarette, un'esposizione frequente e facilmente misurabile: c'è un certo margine di errore, ma limitato rispetto a capire a quanti PCB un individuo è esposto o peggio ancora quantificare classi intere di inquinanti.

Questi sono alcuni dei motivi per cui è stato introdotto il concetto di esposoma. La Figura 19 mostra le sostanze chimiche che sono state misurate nel sangue fino a qualche anno fa (l'anno della pubblicazione). La figura mostra tre categorie rappresentate da tre curve: sostanze endogene come gli ormoni; sostanze esogene ad alta concentrazione, come i nutrienti e i farmaci; e sostanze esogene a basse concentrazioni, cioè gli inquinanti ambientali. Il problema di queste ultime sostanze è che perfino la misurazione biochimica o molecolare (per esempio con spettrometria di massa) può non essere sufficiente a quantificarle. Particolarmente preoccupanti sono i POP (Com-

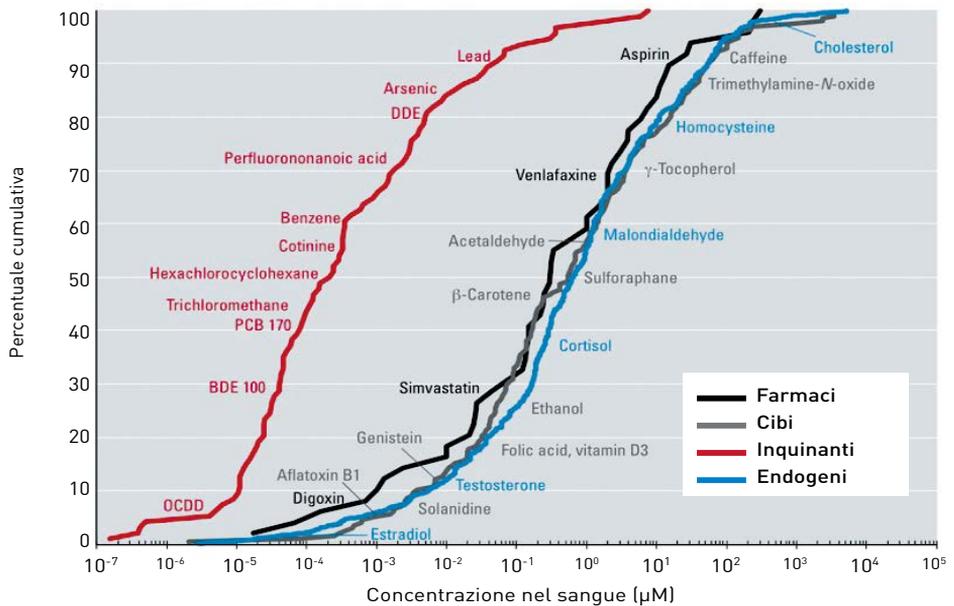


FIGURA 19. L'esposoma del sangue

Rappaport et al, 2014.

posti Organici Persistenti) perché persistono estremamente a lungo nell'ambiente ma sono a concentrazioni basse o molto basse. In pratica gli strumenti a disposizione per indagarle sono ancora imperfetti. Per esposoma intendiamo lo studio degli effetti di tutte le esposizioni esterne a partire dal concepimento, attraverso il perfezionamento delle tecniche di misurazione (per esempio con tecnologie omiche).

Il programma SENTIERI in Italia

Una fotografia della situazione di inquinamento nei siti ad alto rischio in Italia, e della relazione con la mortalità e le ospedalizzazioni è fornita dai rapporti periodici del progetto SENTIERI dell'Istituto Superiore di Sanità (SENTIERI, 2109). Il quinto rapporto (che copre l'arco temporale 2006-2013) prende in considerazione 45 siti di interesse nazionale o regionale, in cui sono state studiate la mortalità e dati sull'ospedalizzazione; in 22 Siti coperti da Registri Tumori di popolazione è stata anche studiata l'incidenza dei tumori nella popolazione generale; in 28 Siti coperti da Registri Tumori di popolazione e Registri Tumori infantili è stata studiata l'incidenza oncologica nelle sottopopolazioni pediatrica-adolescenziale e giovanile; e in 15 Siti coperti da Registri delle Malformazioni sono state indagate le malformazioni congenite. I confronti sono stati effettuati con le Regioni di appartenenza dei siti. Sono stati rilevati nel complesso eccessi di tumori e altre patologie nell'ordine di diverse migliaia nei siti inquinati, in particolare per mesoteliomi, tumori del polmone, del colon, dello stomaco e per patologie respiratorie benigne. Gli eccessi tumorali si osservano prevalentemente nei siti con presenza di impianti chimici, petrolchimici e raffinerie, e nelle aree nelle quali sono stati abbandonati rifiuti pericolosi. In età pediatrica (0-14 anni) sono stati osservati eccessi di ricoveri ospedalieri nell'ordine di parecchie migliaia. La descrizione della mortalità nei siti contaminati è di grande utilità per segnalare priorità per la

ricerca e per gli interventi di bonifica ambientale ma non si presta a trarre inferenze causali: essa rispecchia infatti una molteplicità di caratteristiche delle aree considerate (per esempio il livello di deprivazione).

Conclusioni

L'Unione Europea ha la legislazione ambientale più avanzata al mondo. Essa richiede che tutte le sostanze vengano sottoposte a test di tossicità prima di essere immesse sul mercato, e che nel caso di dubbio si applichi il principio di precauzione. Tuttavia, come mostra l'articolo di Persson e colleghi (2022) le sfide di fronte a noi richiedono più attenzione all'ambiente ma anche strumenti nuovi di ricerca. È importante tenere conto della natura sistemica dei problemi, del fatto cioè che un approccio analitico, sostanza per sostanza, è troppo lento di fronte al loro numero e all'entità della loro presenza nell'ambiente. Per esempio, la "massa antropogenica", cioè il volume totale dei manufatti di origine umana, inclusi plastiche, metalli e cemento, è più o meno pari a quello di tutti i viventi messi insieme, eppure gli studi sugli effetti tossici per esempio delle plastiche sulle cellule umane sono ancora limitati.

La politica dei co-benefici, proposta nelle diverse Conferenze delle Parti delle Nazioni Unite, e che consiste nell'affrontare i problemi in modo sistemico, è molto interessante anche per la prevenzione del cancro (Vineis et al 2021). Essa indica che diversi interventi che riducono il rischio di cancro e altre malattie croniche sono anche efficaci nel mitigare il cambiamento climatico: per esempio, la riduzione dei consumi di carne rossa; una transizione verso il trasporto attivo; la rinuncia al carbone e una progressiva attenuazione nell'uso dei combustibili fossili.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Cohen AJ, et al. 2017. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *The Lancet*. Volume 389, Issue 10082. Pages 1907-1918. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673617305056?via%3Dihub>
2. Doll R, Peto R. *The causes of cancer. Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today*. Oxford : Oxford University Press; 1981
3. European Chemicals Agency. Understanding REACH. [accessed September 2020] <https://echa.europa.eu/regulations/reach/understanding-reach>
4. European Code Against Cancer. Pollutants recommendations. [accessed September 2020] <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/en/ecac-12-ways/pollutants-recommendation>
5. Persson L, Carney Almroth BM, Collins CD, Cornell S, de Wit CA, Diamond ML, Fantke P, Hassellöv M, MacLeod M, Ryberg MW, Søgaard Jørgensen P, Villarrubia-Gómez P, Wang Z, Hauschild MZ. Outside the Safe Operating Space of the Planetary Boundary for Novel Entities. *Environ Sci Technol*. 2022 Feb 1;56(3):1510-1521.
6. Rappaport SM, et al. 2014. The blood exposome and its role in discovering causes of disease. *Environ Health Perspect*. 2014 Aug;122(8). <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.1308015>
7. SENTIERI - Studio epidemiologico nazionale dei territori e degli insediamenti esposti a rischio da inquinamento. Quinto Rapporto. *Epidemiologia & Prevenzione* 2019, 43 (2-3) marzo-giugno Suppl. 1 <https://epiprev.it/pubblicazioni/sentieri-studio-epidemiologico-nazionale-dei-territori-e-degli-insediamenti-esposti-a-rischio-da-inquinamento.quinto-rapporto>
8. Soerjomataram I, Shield K, Marant-Micallef C, Vignat J, Hill C, Rogel A, Menvielle G, Dossus L, Ormsby JN, Rehm J, Rushon L, Vineis P, Parkin M, Bray F. Cancers related to lifestyle and environmental factors in France in 2015. *Eur J Cancer*. 2018 Dec;105:103-113.
9. UK Health and Safety Executive: Annual Statistics Report 2010/11. <https://www.hse.gov.uk/statistics/overall/hssh1011.pdf>
10. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. 2020. Edited by Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW. <https://publications.iarc.fr/586>
11. Vineis P, Beagley J, Bisceglia L, Carra L, Cingolani R, Forastiere F, Musco F, Romanello M, Saracci R. Strategy for primary prevention of non-communicable diseases (NCD) and mitigation of climate change in Italy. *J Epidemiol Community Health* 2021 Sep;75(9):917-924.
12. Vineis P, Xun W. The emerging epidemic of environmental cancers in developing countries. *Ann Oncol*. 2009 Feb;20(2):205-12.

4.2 Storia naturale dei tumori e dintorni

Ludovica Bricca¹, Massimo Rugge^{1,2}

¹Dipartimento di Medicina –DIMED; Università degli Studi di Padova – Italia

²Registro Tumori del Veneto (RTV); Azienda Zero della Regione del Veneto, Padova – Italia

Introduzione

Delle malattie più temute si evita di pronunciare anche il nome: è quello che è accaduto per il cancro. Nel 2022, i tumori restano una patologia grave e temuta, ma cresce straordinariamente il numero delle guarigioni e con esse la “brutta malattia” è divenuta tema di approfondimenti divulgativi e “il cancro” esce dalla lista nera delle parole impronunciabili.

I “*Numeri del Cancro 2022*” – pur dopo essere stati travolti dalla pandemia SARS-CoV-2 – ci fa presagire nuovi e ambiziosi traguardi.

Non tutti i lettori di questo volume sono specialisti della oncologia; ai non-specialisti è dedicato questo capitolo che ha cercato (e speriamo trovato) parole semplici per raccontare la “storia di un cancro”. In questa storia trovano ragione le raccomandazioni per prevenire la malattia e per meglio praticare le vie della terapia.

Per prevenire la malattia

I “*Numeri del Cancro 2022*” analizza i fattori di rischio di neoplasie e gli stili di vita che dal cancro ci proteggono.^{1,2}

La pandemia degli anni 2020-2022 ha mutato le priorità sanitarie della nazione (e del mondo), ha penalizzato la prevenzione oncologica, ha dilatato i tempi delle cure. È questa una premessa indispensabile che ci sprona a rientrare nel cammino di quella prevenzione che ha dato frutti tanto importanti, quanto migliorabili.

Prevenire le neoplasie maligne significa conoscere i fattori di rischio neoplastico. La educazione alla prevenzione primaria (= rimozione delle cause di tumore) deve passare per la famiglia, per i banchi di scuola, per i consigli del Medico di Medicina Generale, per lo schermo televisivo, per le voci della radio e per i messaggi degli *smartphones*. Ma non si tratta di disseminare consigli “di buon senso”; la priorità è quella di montare una strategia di comunicazione, di educazione e di registrazione oncologica strutturate e sostenute dalle necessarie risorse.³

La più solerte delle strategie preventive, tuttavia, non potrà cancellare le neoplasie maligne. Dovrà essere anche promossa una più ampia adesione alle strategie di prevenzione secondaria (= diagnosi precoce), con una più ampia e convinta partecipazione agli screening oncologici.

I dati disponibili dimostrano anche che i tumori maligni che emergono dalle campagne di screening hanno una prognosi certamente più favorevole di quelli che si diagnosticano quando la malattia diviene sintomatica. L’adesione agli screening, tuttavia, non è uguale in tutto il territorio nazionale e va rivitalizzata nella dimensione della “nuova assistenza sanitari” che il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) vuole promuovere.

Per praticare le vie della terapia

Più che in altre patologie, la “cronicità” dei tumori richiede la condivisione del progetto terapeutico. Sulla comunicazione medico-paziente si fonda una alleanza irrinunciabile nei percorsi di diagnosi e cura. Questa alleanza impone trasparenza di intenti, rispetto dei ruoli e “manutenzione” quotidiana. Nella pratica clinica della oncologia, la relazione umana e professionale tra pazienti e sanitari spesso (sempre più frequentemente) si realizza in lunghi percorsi di cura: costruire questa relazione è “arte” difficile, che richiede percorsi educativi disegnati sui diversi profili di pazienti che vanno dall’età pediatrica a quella geriatrica. Questa realtà pone interrogativi sulla adeguatezza della formazione dedicata ai temi etici, all’approfondimento delle tecniche di comunicazione e al ruolo del volontariato nella assistenza al paziente neoplastico. Come realizzare nella difficile quotidianità clinica il principio che equipara il tempo della comunicazione al tempo della cura (articolo 1, Legge 219/2017)?

Una riflessione ulteriore merita il tema del consenso dei pazienti a utilizzare i loro campioni biologici (= tessuto tumorale, sangue, urine) per sofisticati studi genetici sulle molecole coinvolte nella oncogenesi. È un argomento complesso che coinvolge valutazioni etiche, giuridiche, organizzative e che profondamente coinvolge il diritto alla protezione della privacy. L’autorizzazione a questi studi “di frontiera” potrà fornire fondamentali informazioni utili non solo al miglioramento delle terapie del paziente, ma anche alle cure dei pazienti a venire.

Come medici e ricercatori riteniamo che l’autorizzazione sia un atto eticamente lodevole. Una lancia spezzata a favore del consenso? Certamente, ma a condizione che il “consenso” sia il passo conclusivo di un itinerario di condivisione “realmente informata”.

Le cause dei tumori

Questo capitolo riassume i temi generali di una storia biologica (storia naturale del tumore) cercando di non cadere nei tecnicismi incomprensibili al lettore laico. Nella ricerca di questo difficile equilibrio, ci sarà spazio solo per alcuni dei temi connessi alla storia naturale delle neoplasie maligne: i) i fattori di rischio neoplastico (numerosi e spesso intrecciati); ii) la prevenzione primaria delle neoplasie: un obiettivo prioritario, ma non sempre facile da realizzare; iii) il processo biologico della cancerogenesi a stadi multipli e le sue implicazioni nella pratica diagnostica e terapeutica.

Vediamo meglio.

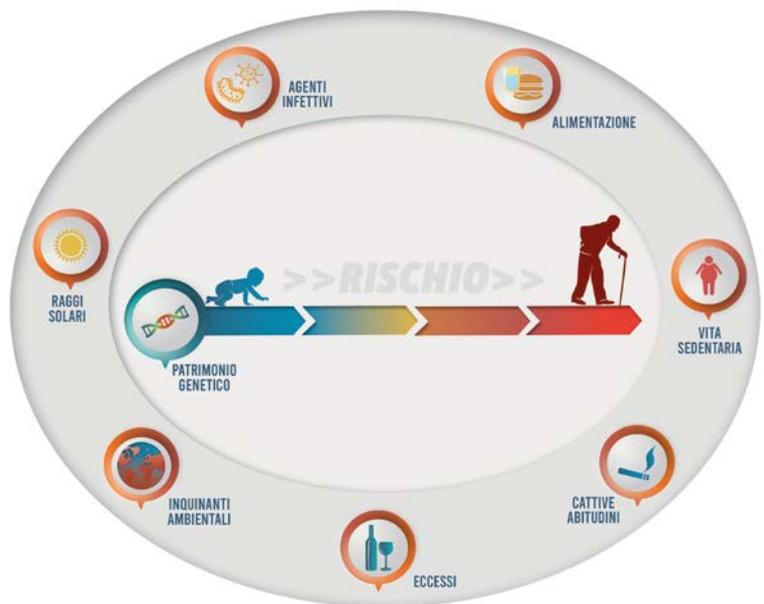
La grande maggioranza dei tumori (circa il 95%) è principalmente dovuta a cause ambientali. È pur vero, tuttavia, che il rischio ambientale può essere promosso da un profilo genetico “incline” allo sviluppo di neoplasie (Fig. 20).

Con accettabile approssimazione, i fattori di rischio (= potenziali cause) di tumori maligni appartengono a due famiglie, talora imparentate: 1) fattori “ambientali”; 2) fattori dipendenti dal “profilo genetico dell’ospite”.

È ambiente tutto quanto “incontriamo” nel corso dei nostri anni: è “ambiente” quanto è esterno a noi (agenti infettivi, chimici, fisici, alimentazione, stili e ambiente di vita/lavoro, ecc.). Molti degli agenti oncogeni ambientali possono combinarsi tra loro, moltiplicando il rischio di neoplasia. Benché non sia è verosimile cancellare dal mondo

FIGURA 20. I fattori di rischio per neoplasie maligne

I fattori di rischio per neoplasie (= cause potenziali di tumori maligni) sono distinti in 2 categorie: 1) "ambientali"; 2) dipendenti dal "profilo genetico dell'ospite" (ospite = soggetto nel quale la neoplasia si sviluppa). I fattori ambientali includono tutto quanto è "esterno" all'ospite (agenti infettivi, chimici, fisici, alimentazione, stili e ambiente di vita, etc.). I fattori di rischio propri dell'ospite includono il suo profilo endocrino-metabolico, il profilo immunologico e le neoplasie ereditarie (= sindromiche). Gli agenti oncogeni ambientali agiscono nel corso della vita e ciò spiega (almeno in parte) il fatto che l'incidenza del cancro cresce al crescere dell'età.



FATTORI DI RISCHIO NEOPLASTICO OSPITE VS AMBIENTE

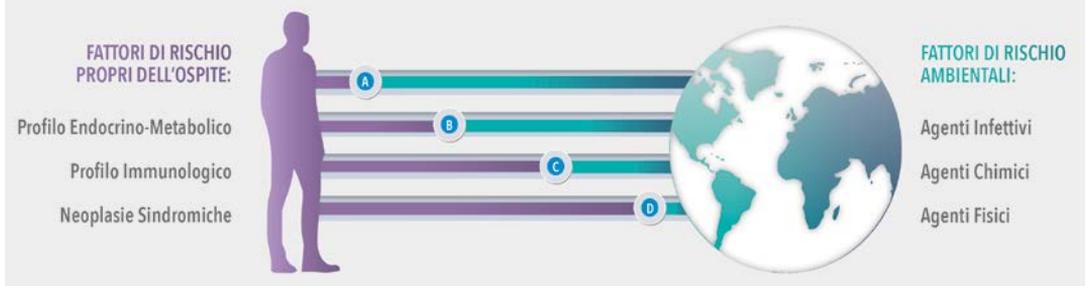


FIGURA 21. Fattori di rischio per tumori maligni: fattori legati all'ospite versus fattori legati all'ambiente

Nella comparsa di un tumore, i fattori ambientali che promuovono la insorgenza di cancro si combinano con il profilo proprio dell'ospite; il "profilo" genetico dell'ospite può contrastare o favorire lo sviluppo del tumore. Nel determinare la comparsa dei diversi tipi di tumore, i fattori ambientali e quelli propri dell'ospite interagiscono in modo quantitativamente e qualitativamente variabile. Questo cruscotto del rischio semplifica la variabile combinazione dell'ambiente e dell'ospite nel processo di oncogenesi. I tumori sono indicati con A, B, C, D: "A" neoplasia maligna prevalentemente dovuta a cause ambientali (neoplasie da agenti fisici/radiazioni; esempio tumori insorti nella popolazione esposta alle radiazioni dopo il disastro di Chernobyl; colore verde); "D" neoplasia maligna prevalentemente ospite-correlata (colore viola; neoplasie genetiche/sindromiche; esempio: i (rari) tumori dello stomaco causati dalla mutazione del gene CDH1 [E-cadherin]); "B" e "C" rappresentano situazioni intermedie.

tutte le cause ambientali che promuovono i tumori, è certamente possibile eliminare o limitare i comportamenti o le “situazioni ambientali” che aumentano il rischio di tumore.⁴

I fattori di rischio legati all'ospite coincidono con la complessità biologica degli umani: il profilo endocrino-metabolico, la efficienza del sistema immunitario e alcune specifiche caratteristiche genetiche, anche ereditabili (cosiddette “neoplasie sindromiche”).

Il trascorrere degli anni moltiplica le probabilità di incontro e di convivenza con gli agenti oncogeni ambientali e favorisce il loro combinarsi; ciò spiega (almeno in parte) il fatto che l'incidenza del cancro cresce al crescere dell'età. Gli anni che trascorrono non solo aumentano gli incontri con i rischi ambientali, ma il tempo della nostra vita modifica (in peggio) il nostro patrimonio genetico: si impigrisce l'azione delle molecole a guardia della “normalità” del profilo genetico e progressivamente si intorpidiscono le difese immunitarie. Così, il numero dei tumori cresce con il crescere del “contenitore” di tutti i rischi: gli anni della nostra vita.

Nessuno di noi, tuttavia, desidera privarsi del piacevole rincorrersi di molti compleanni! Nel mondo industrializzato (e l'Italia non fa eccezione), cresce la popolazione dei soggetti anziani e con essa cresce la frequenza dei tumori e il loro impatto umano e sociale.

Il tumore: il rischio ambientale e profilo dell'ospite

Essere “immersi nel mondo” rende lecita l'ipotesi che i tumori siano più frequenti lì dove più numerosi sono i rischi dell'ambiente e ciò è sostanzialmente vero.⁴ Ciò nonostante, a parità di fattori di rischio, il cancro insorge in una esigua minoranza di umani. I motivi di questa apparente contraddizione vanno anche ricercati in una diversa sensibilità individuale al rischio di cancro. Femmine e maschi hanno rischi diversi per cancri simili. In alcuni casi, la differenza del rischio è legata alla diversa esposizione ai rischi ambientali: il sesso femminile è stato per decenni “protetto” dal cancro del polmone per la minore diffusione del fumo di sigaretta tra le donne.⁵

Il “profilo genetico” ci fa più o meno resistenti al cancro. Come siamo diversi nel colore degli occhi, così siamo diversamente sensibili ai fattori di rischio: alcuni tumori frequenti nei bianchi australiani (melanomi cutanei) sono rari nei neri del centro Africa. Il rischio di cancro è diverso tra gli umani e dipende da una complicata combinazione di esposizione a rischi ambientali e di “profili individuali” di protezione/sensibilità (Fig. 21).⁶ Tra tutti questi, la “attitudine” alla risposta immunologica è un fattore tanto importante da costituire una promettente strategia di terapia dei tumori.

Il razionale della prevenzione secondaria

La grande maggioranza dei cancri nasce e cresce lentamente: una lunga storia che può durare decenni. La storia di un cancro sintomatico è (silenziosamente) cominciata, senza alcun sintomo, molti anni prima (Fig. 22). Una regola vale per tutti i tumori maligni: tanto più piccolo è il tumore, tanto maggiori sono le probabilità di guarigione: la ricerca dei tumori piccoli/asintomatici si chiama prevenzione secondaria. La prevenzione secondaria dei tumori ha fatto passi straordinari, ma è ancora lontana dal cogliere tutti gli obiettivi attesi.^{6,7,8,9}

I programmi nazionali di screening per i tumori della mammella, della cervice uterina e del colon-retto sono inegualmente praticati nel territorio nazionale. I perché di questa ineguaglianza sono numerosi: diversa organizzazione dei progetti di prevenzione, diversa sensibilizzazione della popolazione, diverse risorse sanitarie, logistiche e tecnologiche, ma (forse e soprattutto!) diversa coscienza della popolazione di essere la vera protagonista della prevenzione. Acquisire questa coscienza necessita di campagne educative e di comunicazione comprensibile, capillare, perseverante. In questo contesto, i Medici di Medicina Generale sono coloro che possono diffondere “porta a porta” i benefici della diagnosi precoce. Insieme a loro, è benvenuto il messaggio che viene dalle Associazioni di volontariato (di coloro che hanno sperimentato l’esperienza del cancro), dalla scuola e dall’ambiente di lavoro. Ma la comunicazione non basta se la popolazione non trova un sistema efficiente nell’accogliere la disponibilità alla prevenzione.

Gli screening oncologici di popolazione ricercano tumori asintomatici e frequenti, ma per apprezzarne gli effetti benefici dobbiamo attendere gli anni necessari a dirci quanti cancri siamo riusciti a prevenire. Lo screening rivela la presenza di neoplasie che si sarebbero manifestate più avanti nel tempo in uno stadio più avanzato, più difficili (e dispendiose) da curare e con meno speranze di guarigione. La efficienza delle campagne di screening è una misura affidabile della efficienza del sistema sanitario.

L’Europa, pur con diverse strategie, ha scelto di concentrare i suoi progetti di diagnosi precoce sui tumori più frequenti: carcinomi della mammella, del colon-retto, della cervice uterina.

La strategia di screening di popolazione vale molto meno per i tumori rari. La diagnosi dei tumori rari spesso utilizza procedure meno sensibili e più costose di quelle adottate nella diagnosi dei tumori ad alta incidenza: a tutto ciò consegue una “bassa efficienza preventiva”. Per i tumori a bassa incidenza, gli screening di popolazione sono tecnicamente difficili da praticare ed economicamente non sostenibili.

Una piccola percentuale di tumori (meno del 5%) nasce esclusivamente da alterazioni del patrimonio genetico (neoplasie sindromiche). Il cammino per la diagnosi dei tumori rari è ancora lungo: si chiama ricerca. Ricerca di nuovi marcatori sensibili e specifici, di nuove procedure diagnostiche, di strategie organizzative “dedicate”.

La storia naturale della nascita di un cancro

Ogni neoplasia maligna ha la sua storia, ma molte storie hanno tratti comuni.

L’inizio della storia di un cancro (= oncogenesi) comincia con la storia di una cellula che si svincola dalle regole (molecolari) che ne regolano il suo ciclo di vita. L’alterato funzionamento delle molecole che regolano questo ciclo si manifesta con modificazioni microscopiche del normale aspetto cellulare. La grande maggioranza di queste cellule imbizzarrite non darà mai vita a un tumore. Alcune, però, possono generare un agglomerato di “cellule nuove” (da qui la definizione di neo-plasia), che hanno una vocazione alla anarchia biologica della malignità. È una “popolazione di mezzo”, instabile già diversa dalla normalità ma ancora priva delle caratteristiche di un “vero” tumore. Queste popolazioni irrequiete e instabili sono definite popolazioni cellulari displastiche e più alto è il livello di instabilità, più elevato è il rischio di progressione verso la “piena malignità” (=displasie di alto grado). Per valorizzare la novità biologica

di queste cellule trasformate, il termine displasia è stato recentemente sostituito da sinonimi (neoplasia intra-epiteliale, neoplasia non-invasiva) (Fig. 22). Questo nuovo vocabolario non cambia il significato clinico della lesione che resta uno status antecedente lo sviluppo di un “vero” tumore maligno. Un trattamento adeguato può eliminare queste lesioni displastiche (come accade nelle displasie di basso grado) con guarigione completa. In altri casi, (displasie di alto grado) le lesioni non trattate evolvono in “veri tumori”, capaci di colonizzare organi diversi da quello in cui sono nate (= metastasi).

La cronologia di questa sequenza di eventi è tuttora dibattuta, ma è credibile la ipotesi che le lesioni displastiche non costituiscono un immediato pericolo di tumore capace di generare metastasi. Le displasie sono, piuttosto, un grave segno di allarme che necessita di terapie appropriate (resezioni/ablazioni locali) e di un attento *controllo* clinico-strumentale. Alcune delle cellule displastiche (di alto grado), infatti, possono sviluppare una prepotente tendenza a svincolarsi da tutte le regole che governano il popolo delle cellule normali. Questa totale perdita di regolazione ne peggiora l'aspetto

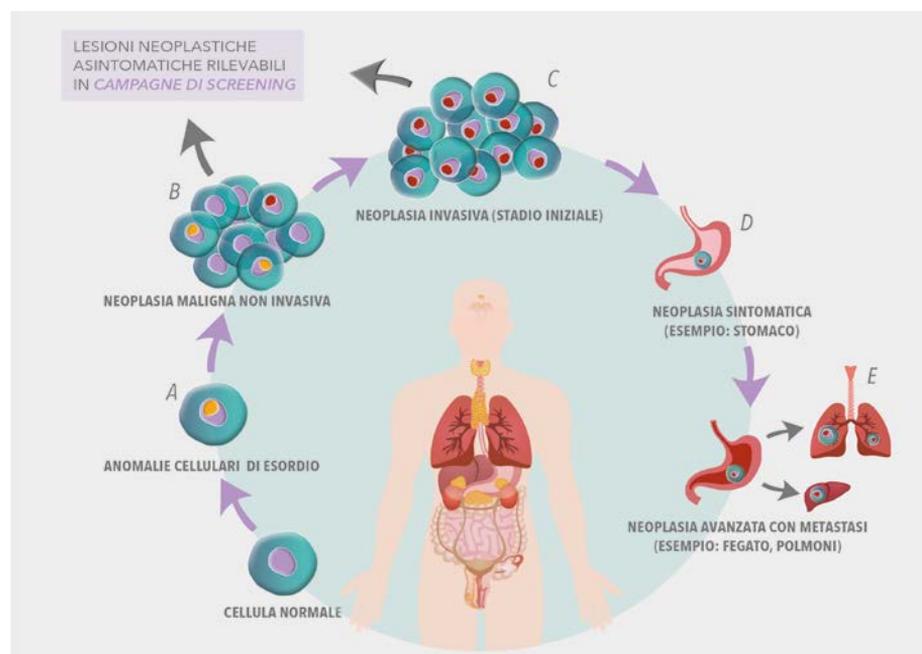


FIGURA 22. La cancerogenesi a stadi multipli

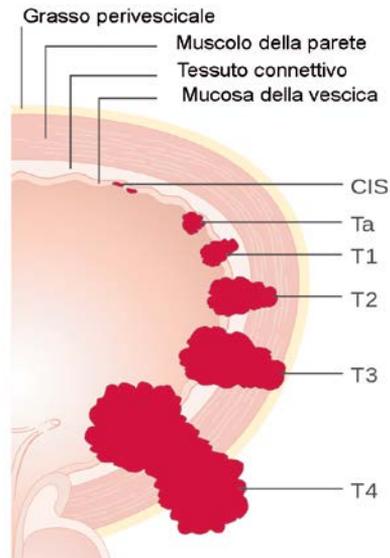
Il processo biologico della cancerogenesi si realizza in un lungo arco di tempo. Nel modello del carcinoma dello stomaco, la figura schematizza gli stadi di nascita e progressione di una neoplasia maligna: A) trasformazione di una cellula (nucleo arancione) che diviene incline alla progressione verso il cancro; B) cellula tumorale “madre” (cellula con nucleo rosso); C) dalla cellula-madre nasce una popolazione di cellule neoplastiche; D) le cellule neoplastiche creano una massa tumorale nell'organo nel quale si sono sviluppate [esempio: stomaco]; E) il tumore maligno, nato nello stomaco, si diffonde in altri organi [esempio: metastasi di un carcinoma gastrico in polmone e fegato]. La “cascata” che porta dalla cellula-madre [B] al tumore avanzato [E] include numerosi stadi intermedi. In questo arco di tempo, le campagne di screening possono individuare il tumore in fase iniziale-asintomatica, curabile con successo.

FIGURA 23. Carcinoma della vescica: esemplificazione dei principi su cui si basa la stadiazione dei tumori maligni

La neoplasia (in rosso) è progressivamente più estesa nel contesto della parete dell'organo in cui nasce (vescica)

CIS = carcinoma in situ (il tumore è nella sua fase più iniziale e non ha ancora acquisito la potenzialità di dare metastasi).

Ta, T1, T2, T3, T4 indicano fasi di progressivo avanzamento del tumore maligno che si accresce nello spessore della parete della vescica, estendendosi dagli strati parietali più interni a quelli più esterni, fino a infiltrare il grasso che è presente attorno alla parete della vescica. Il valore di "T" (Tumor), combinato con quello di "N" (Nodes = linfonodi) e con quello di "M" (Metastasis) contribuisce a definire lo stadio della neoplasia.



microscopico e ne esalta la capacità invasiva, realizzando le “piene” caratteristiche di una neoplasia maligna infiltrante. La nuova popolazione neoplastica occupa territori sempre più ampi, fino a diventare una “massa” visibile agli esami radiologici e/o endoscopici (Fig. 22). Con la progressione della malattia, le cellule rinnegano ogni vincolo biologico con il tessuto di origine, e, acquisendo capacità di invasione, aggrediscono e penetrano i canali della circolazione (canali linfatici e vene). Trasportate dalla corrente, le cellule maligne possono colonizzare organi distanti dalla sede di origine.

La storia di una cellula che diventa tumore maligno dura mesi o anni ed è diversa nei diversi tipi di tumore. In tutti i casi, tuttavia, la nascita di un tumore maligno (oncogenesi) si realizza attraverso una cascata di eventi (cancerogenesi a stadi multipli) che implicano una progressiva de-differenziazione della morfologia delle cellule e dei loro meccanismi di regolazione molecolare. Tanto più lungo è il tempo di cancerogenesi, tanto maggiori sono le probabilità che interventi diagnostici (occasionali o programmati) colgano la presenza di lesioni pre-neoplastiche avanzate (displasie) o neoplastiche iniziali, compatibili con strategie terapeutiche potenzialmente risolutive.

Gli stadi dei tumori

Lo *stadio* di un tumore ne indica la fase di avanzamento (nella sede in cui il tumore è insorto, o in sedi “lontane” [i.e. metastasi]).

La **stadiazione** esprime:

- quanto (e dove) un tumore è cresciuto (T = *Tumor*);
- se e come si è diffuso ai linfonodi regionali (N = *Node*);
- se e come ha colonizzato organi diversi dalla sua sede iniziale (M = *Metastasis*).

I valori di “T”, “N”, “M” contribuiscono a esprimere “quanto” il tumore è cresciuto (= “stadio del tumore”). Il sistema di stadiazione TNM distingue 5 stadi (0, I, II, III, IV) progressivamente più gravi. Lo stadio I è quello dei tumori più piccoli e con prognosi

più favorevole (la maggior parte dei tumori in Stadio I guarisce). All'estremo opposto, lo Stadio IV indica la presenza di metastasi: è lo stadio delle cure più difficili (Fig. 23).¹⁰ Specifici prefissi-TNM possono essere utilizzati per specificare differenti situazioni e/o diverse tecniche di stadiazione (esempio: cTNM: stadiazione fondata su informazioni clinico-strumentali; pTNM: stadiazione fondata su informazioni anatomico-patologiche; ycTNM: stadiazione clinica dopo terapia neo-adiuvante; ypTNM: stadiazione anatomico-patologica dopo terapia neo-adiuvante).

Benché il sistema TNM sia quello più largamente utilizzato, alcune neoplasie “speciali” (esempio: neoplasie pediatriche) o insorgenti in sedi specifiche (esempio: apparato genitale femminile) possono adottare sistemi di stadiazione alternativi.

I tumori non sono tutti uguali: le terapie “personalizzate”

Torniamo lì da dove abbiamo cominciato: la storia naturale di un cancro. Del cancro abbiamo descritto le “regole generali”, ma precisiamo: parlare del cancro come di una unica malattia è una semplificazione non più accettabile, contraddetta da prove sperimentali e da studi clinici. Esistono molti tumori maligni e ognuno di essi ha un suo profilo biologico. In questa folla di tumori, alcuni sono più maligni, altri meno, altri ancora “quasi maligni”. Questi diversi profili clinico-biologici dipendono dall'organo in cui il tumore nasce, dalla attitudine delle cellule tumorali a riprodursi, dalla sensibilità delle cellule neoplastiche alla terapia e dalle condizioni “generali” del paziente. Ecco la necessità di distinguere tra tumore e tumore, di “pesare” la malignità di “quel tumore”, di trattarlo con una terapia cucita sul suo specifico profilo. Questo è il compito dell'Anatomia Patologica (e della Patologia molecolare, come vedremo più avanti): dare un nome al tumore, predire, ove possibile, la risposta alle terapie e attribuirgli una prognosi. Su queste informazioni, gli Oncologi disegneranno il programma terapeutico.¹¹

Per più di un secolo abbiamo creduto che il profilo biologico di una neoplasia coincidesse con il suo aspetto microscopico (= fenotipo istologico); ne siamo ancora tanto convinti che affidiamo al microscopio la distinzione tra tumore e tumore. Negli ultimi 25 anni, tuttavia, al microscopio si affiancano tecniche capaci di guardare “dentro” le cellule neoplastiche. Le molecole che governano la vita delle cellule (= biologia delle molecole) rivelano i meccanismi biologici della cellula-cancro, e svelano (almeno in parte) i come e i perché della malattia molecolare che induce e promuove la crescita del tumore. Si tratta di complessi meccanismi di trasformazione che spesso si intrecciano in corto-circuiti ancora sconosciuti: una molecola trasformata danneggia le funzioni di una seconda e, così via, in una cascata di alterazioni che coinvolgono la funzione e l'aspetto microscopico delle cellule. Questa “frana biologica” si espande nel tempo e diviene sempre più difficile da bloccare. Molti meccanismi di mal funzionamento sono comuni a molti tumori, altri sono specifici di un organo, altri ancora sono paziente-specifici. La eterogenea “patologia delle molecole” ha reso evidente che la famiglia dei tumori maligni è molto più numerosa di quella che avevamo distinto usando le lenti del microscopio: ciascun tumore ha un suo aspetto istologico, ma aspetti microscopici simili possono includere profili molecolari diversi.¹²

Nelle cellule neoplastiche, la patologia molecolare cerca le specificità biologiche delle neoplasie, quelle che possono costituire i bersagli di una terapia cucita sul profi-

lo molecolare del singolo cancro (terapia mirata o *target therapy*). Riconoscere queste alterazioni è il primo passo. La ricerca di base e la ricerca clinica ci guideranno nel cammino futuro. Così, gli oncologi non cureranno più “i tumori”, ma il tumore del paziente che a loro si rivolge. L'Oncologia del futuro è *oncologia personalizzata*; questo futuro è già cominciato.



Figura 24. Le copertine TIME (1931), SCIENCE (1993) e MEDICAL SCIENCE (2019) percorrono i progressi della ricerca in oncologia, dal tempo della pionieristica classificazione anatomico-patologica dei tumori di James Ewing (1866-1943; professore di Anatomia Patologica alla *Cornell University Medical School* dal 1899), a quello della caratterizzazione delle basi molecolari delle neoplasie, fino alla immunoterapia oncologica.

BIBLIOGRAFIA

- National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk>
- Rugge M, Genta RM, Graham DY, Di Mario F, Vaz Coelho LG, Kim N, Malfertheiner P, Sugano K, Tsukanov V, Correa P. Chronicles of a cancer foretold: 35 years of gastric cancer risk assessment. *Gut*. 2016 May;65(5):721-5. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310846. Epub 2016 Feb 29. PMID: 26927528; PMCID: PMC4853570.
- Rugge M. Big Data on Gastric Dysplasia Support Gastric Cancer Prevention. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jun;20(6):1226-1228. doi: 10.1016/j.cgh.2022.01.038. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35123082.
- Goding Sauer A., Siegel R.L., Jemal A., Fedewa S.A. Current Prevalence of Major Cancer Risk Factors and Screening Test Use in the United States: Disparities by Education and Race/Ethnicity DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-18-1169 Published April 2019
- <https://cancercontrol.cancer.gov/brp/tcrb/tus-cps-results/data1819/2018-19-Data-Brief>
- Rex D.K., Boland CR, J.A. Dominitz, Giardiello FM., Johnson D.A., Kaltenbach T., Levin T.R., Lieberman D, Robertson D.J. Colorectal cancer screening: Recommendations for physicians and patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc* 2017; 86: 2017, 1:18-33 <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.04.003>
- AIOM – Linee Guida: <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom/>
- Rugge M. Gastric cancer risk: between genetics and lifestyle. *Lancet Oncol*. 2020 Oct;21(10):1258-1260. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30432-0. PMID: 33002433.
- TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. James D. Brierley (Editor), Mary K Gospodarowicz (Editor), Christian Wittekind (Editor) ISBN: 978-1-119-26357 - December 2016. Publisher Wiley-Blackwell
- Rugge M, Genta RM. Gastric cancer prevention: Merging future hopes, with present clinical practice. *J Surg Oncol*. 2022 Jul 19. doi: 10.1002/jso.26997. Epub ahead of print. PMID: 35855522
- Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, Washington KM, Carneiro F, Cree IA; WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020 Jan;76(2):182-188. DOI: 10.1111/his.13975
- Malone, E.R., Oliva, M., Sabatini, P.J.B. et al. Molecular profiling for precision cancer therapies. *Genome med* 12, 8 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13073-019-0703-1> B

4.3 Verso un mondo HPV free: strategie internazionali, da implementare a livello nazionale, per l'eliminazione del cancro cervicale: il valore della prevenzione e della vaccinazione anti-HPV negli adolescenti

Giovanna Elisa Calabrò¹, Walter Ricciardi¹

¹ Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

Introduzione

L'infezione da Papillomavirus Umano (HPV) è l'infezione sessualmente trasmessa più diffusa in entrambi i sessi¹. L'International Agency for Research on Cancer (IARC) già nel 1995 ha inserito l'HPV tra gli agenti cancerogeni per l'uomo², potendo determinare tumori a livello di più distretti: principalmente quelli della cervice uterina e, inoltre, pene, vulva, vagina, ano e distretto testa-collo (in modo particolare orofaringeo)³. Si stima, infatti, che l'HPV sia responsabile di circa il 97% dei tumori della cervice uterina, dell'88% dei tumori anali, del 70% dei tumori vaginali, del 50% dei tumori del pene e del 43% dei tumori vulvari e di circa il 26-30% dei tumori del distretto testa-collo^{4,5}.

Secondo i dati riportati dall'International HPV Reference Center sono più di 225 i tipi di HPV ad oggi identificati⁶. In base alla loro capacità di causare lesioni precancerose, questi sono classificati come HPV ad alto rischio (High-Risk HPV - HR-HPV) e a basso rischio (Low-Risk - LR). La maggior parte delle infezioni diagnostiche è dovuta ai genotipi oncogeni HR-HPV, ovvero HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82. Nello specifico, i genotipi HPV 16 e 18 sono correlati a circa il 70% di tutti i tumori cervicali in tutto il mondo e i tipi 31, 33, 45, 52 e 58 causano un ulteriore 20%⁷. I genotipi a "basso rischio", invece, sono principalmente rappresentati da HPV 6 e HPV 11 e sono più comunemente responsabili di lesioni proliferative benigne o di basso grado quali epidermodisplasia verruciforme a livello cutaneo oppure condilomi a livello della mucosa genitale, oppure papillomi nelle mucose respiratoria, orale e congiuntivale^{8,9}.

Sebbene la maggior parte delle infezioni da HPV decorra in maniera transitoria e asintomatica, la persistenza dell'infezione può determinare l'insorgenza di lesioni benigne e maligne della cute e delle mucose¹⁰. Tra le lesioni maligne si distinguono le lesioni precancerose – a carico della cervice uterina, CIN (Cervical Intraepithelial Neoplasia); a carico della vagina, VaIN (Vaginal Intraepithelial Neoplasia); a carico della vulva, VIN (Vulvar Intraepithelial Neoplasia); a carico dell'ano, AIN (Anal Intraepithelial Neoplasia); a carico del pene, PeIN (Penile Intraepithelial Neoplasia) – e quelle cancerose⁹.

La maggior parte delle infezioni da HPV, quindi, è transitoria ma molto dipende dal genotipo, oltre che da altri fattori concomitanti¹¹. Il 60-90% delle infezioni, sia da genotipi oncogeni che non oncogeni, si risolve spontaneamente nell'arco di 1-2 anni dal contagio⁹. L'infezione mostra un picco principale nelle giovani donne, intorno ai 25 anni di età, ed un secondo picco intorno ai 45 anni¹⁰. Il secondo picco di incidenza non è solo dovuto a slatentizzazione di infezioni persistenti di lunga durata ma, con ogni probabilità, anche a infezioni di nuova acquisizione¹². Negli uomini, invece, la prevalenza rimane costante nel corso della vita⁹.

Il burden delle malattie HPV-correlate risulta, quindi, rilevante. De Martel et al. hanno recentemente stimato l'incidenza dei tumori HPV-correlati a livello globale evidenziandone l'importante impatto sia nel genere femminile che nel genere maschile (Tab. 19)¹³.

Si stima che in Italia circa l'8,5% di tutti i tumori riconosca un'eziologia infettiva e quasi 5.000 casi/anno sono attribuiti ad infezioni croniche di ceppi oncogeni del virus HPV, in particolare i tumori della cervice uterina e una quota variabile di quelli di ano, vagina, vulva, pene, cavità orale, faringe e laringe¹⁴. Tra questi, in particolare, il ruolo causale dell'HPV è riconosciuto in oltre il 95% dei tumori della cervice uterina¹⁵ (2.400 nuovi casi stimati nel 2020, pari all'1,3% di tutti i tumori incidenti nelle donne)¹⁶.

Le patologie da HPV si correlano anche ad un importante burden economico in quanto sono gravate da costi diretti - rappresentati dalla diagnostica di approfondimento (colposcopia, biopsie), dalle visite di controllo, dai trattamenti e dalle eventuali ospedalizzazioni - e da costi indiretti - che si riferiscono alle giornate di lavoro perse dai pazienti e dai loro familiari e dal carico assistenziale - considerevoli⁹. Nel 2018 i costi diretti totali correlati alle infezioni da HPV in Italia ammontavano a 542,7 milioni di euro all'anno, con un range di 346,7- 782,0 milioni di euro¹⁷.

Lo sviluppo di vaccini in grado di prevenire le infezioni da HPV, e di conseguenza l'evoluzione a lesioni precancerose, ha offerto la possibilità, per la prima volta in oncologia, di intervenire nei soggetti sani con una vera e propria prevenzione primaria¹⁰. I vaccini disponibili per la prevenzione delle infezioni da HPV sono^{7,10}: il vaccino bivalente che protegge dai genotipi 16 e 18; il vaccino quadrivalente che protegge dai genotipi HPV 6, 11, 16 e 18; il vaccino nonavalente che, oltre ai tipi HPV 6, 11, 16, e 18, include i tipi 31, 33, 45, 52 e 58, cioè quelli a elevato rischio oncogeno più diffusi, in ordine di frequenza, dopo i tipi 16 e 18.

Tumore HPV-correlato	Uomini		Donne		TOTALE	
	Nuovi casi	Nuovi casi attribuibili a HPV	Nuovi casi	Nuovi casi attribuibili a HPV	Nuovi casi	Nuovi casi attribuibili a HPV
Carcinoma cervice uterina	-	-	570.000	570.000	570.000	570.000
Carcinoma orofaringeo	110.000	34.000	26.000	8.100	140.000	42.000
Cancro cavità orale	190.000	3.900	91.000	2.000	280.000	5.900
Cancro laringeo	150.000	3.600	22.000	≤ 1.000	180.000	4.100
Carcinoma squamocellulare anale	9.900	9.900	19.000	19.000	29.000	29.000
Carcinoma pene	34.000	18.000	-	-	34.000	18.000
Carcinoma vagina	-	-	18.000	14.000	18.000	14.000
Carcinoma vulva	-	-	44.000	11.000	44.000	11.000

Tabella 19. Numero di nuovi casi di tumori HPV-correlati nel 2018, a livello globale, per sito tumorale e genere¹³

Altra importante arma di prevenzione (secondaria) per le lesioni HPV-correlate è rappresentata dallo screening che si effettua, oggi, mediante, due test quali il test di Papanicolau (Pap-test) e il test-HPV (o HPV-DNA). Un terzo metodo da ricordare è rappresentato dall'ispezione con acido acetico (Visual Inspection with Acetic acid - VIA), raccomandato per i Paesi a basso reddito per il suo basso costo e la complessiva buona performance⁸.

Grazie alla vaccinazione e alle campagne di screening, su scala globale i tassi di incidenza del tumore della cervice uterina risultano costantemente in calo di circa il 2% all'anno e anche la mortalità mostra un trend in diminuzione, in funzione della diagnosi precoce delle lesioni mediante lo screening e, quindi, del trattamento precoce delle stesse¹⁸. Questo trend, tuttavia, è riferito principalmente ai Paesi ad alto reddito. A causa delle documentate disuguaglianze nell'accesso ai servizi sanitari, e ancor di più agli interventi di prevenzione, questo trend non può essere confermato nei Paesi in via di sviluppo¹³.

Il tumore alla cervice uterina si può prevenire ed è curabile se riconosciuto precocemente ed adeguatamente trattato. Tuttavia, ad oggi, resta uno dei tumori più comuni e una delle cause di morte correlata a tumore più frequente al mondo. Le misure di prevenzione disponibili, per essere efficaci, devono essere, quindi, implementate a livello di singola Nazione seguendo una strategia promossa a livello globale.

Burden globale del cancro cervicale

Il cancro cervicale è oggi il quinto tumore più comune a livello mondiale, con un tasso di incidenza standardizzato per età pari a 13,3 per 100.000 donne (Fig. 25)¹⁹. Tutti i Paesi sono interessati, ma incidenza, prevalenza e mortalità per questo tumore sono maggiori nei Paesi a basso e medio reddito (Fig. 26,27,28)²⁰. Secondo quanto riportato recentemente dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)²¹ i tassi di incidenza standardizzati per età variano da 75 per 100.000 donne nelle donne dei Paesi a più alto rischio, a meno di 10 per 100.000 donne in quelli a più basso rischio. Inoltre, la percentuale di donne con cancro del collo dell'utero che muoiono a causa della malattia è superiore al 60% in molti Paesi a basso e medio reddito, valore più del doppio rispetto a quello di molti Paesi ad alto reddito dove raggiunge il 30%. Sempre secondo le stime riportate dall'OMS²¹, nei prossimi anni (stima dal 2018 al 2030) il numero annuale di nuovi casi di cancro cervicale dovrebbe aumentare da 570.000 a 7.000.000. Nello stesso periodo il numero annuo di decessi aumenterà da 311.000 a 400.000. La stragrande maggioranza di questi incrementi sarà a carico delle donne dei Paesi a basso e medio reddito a causa del fatto che in questi Paesi non sono ancora disponibili vaccini anti-HPV o adeguate campagne di screening²².

Anche in Europa il burden del cancro cervicale risulta significativo²². Ogni anno, l'HPV è responsabile di oltre 87.000 casi totali di malattia nell'intera Regione Europea dell'OMS^{22,24} e il coinvolgimento del sesso maschile riguarda il 20-30% dei casi²⁵. I nuovi casi di cancro cervicale diagnosticati annualmente nella Regione Europea corrispondono a circa 61.072, rappresentando la nona causa di cancro femminile e il secondo tumore più comune nelle donne di età 15-44 anni²⁶. I tassi di incidenza standardizzati per età, in particolare, sono diversi a seconda del Paese considerato, variando, nel 2018, da poco meno di 5/100.000 donne-anno a Malta (3,5/100.000), in Svizzera

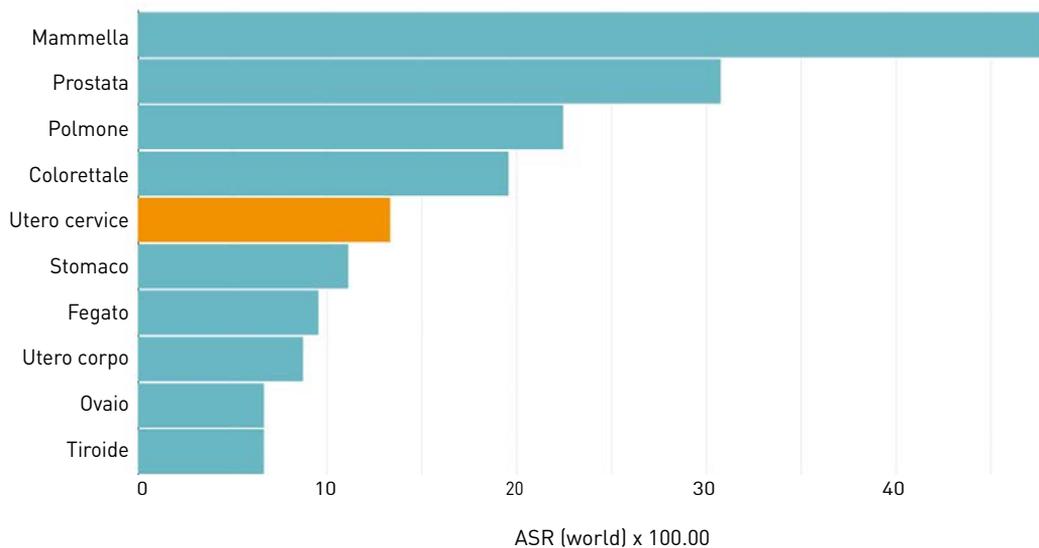


FIGURA 25. Tassi di incidenza standardizzati per età stimati nel 2020, a livello globale, entrambi i sessi, tutte le età¹⁹

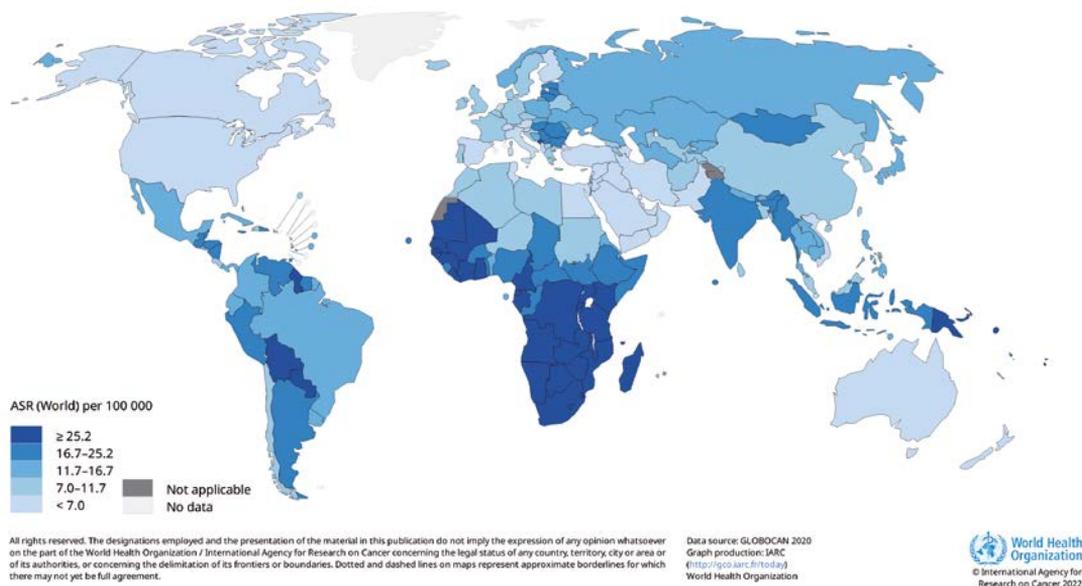


FIGURA 26. Tassi di incidenza standardizzati per età stimati nel 2020, a livello globale – Tumore cervice uterina, donne, tutte le età²⁰

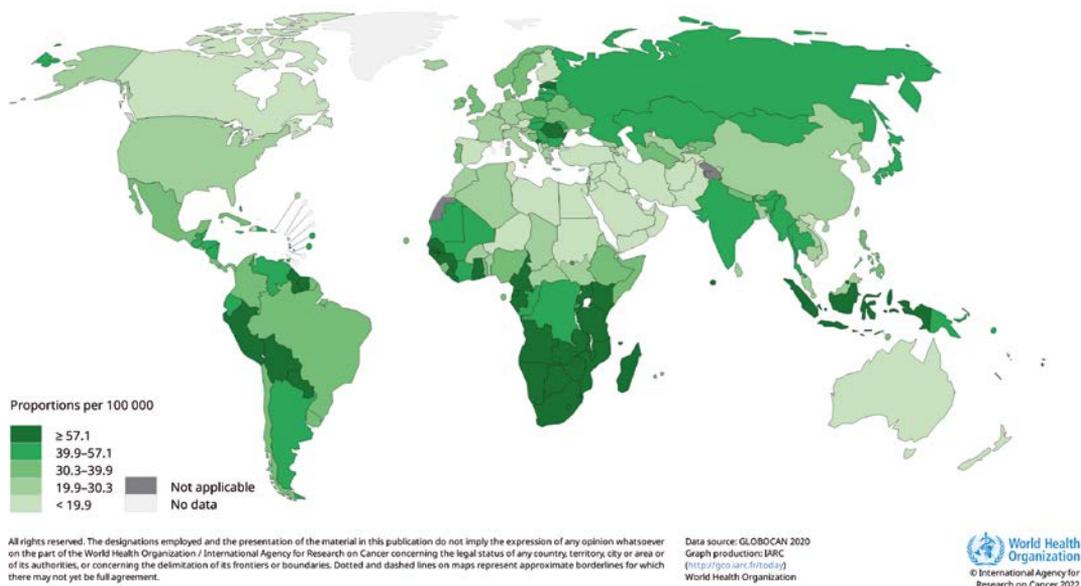


FIGURA 27. Numero stimato di casi prevalenti (5 anni) nel 2020, a livello globale – Tumore cervice uterina, donne, tutte le età²⁰

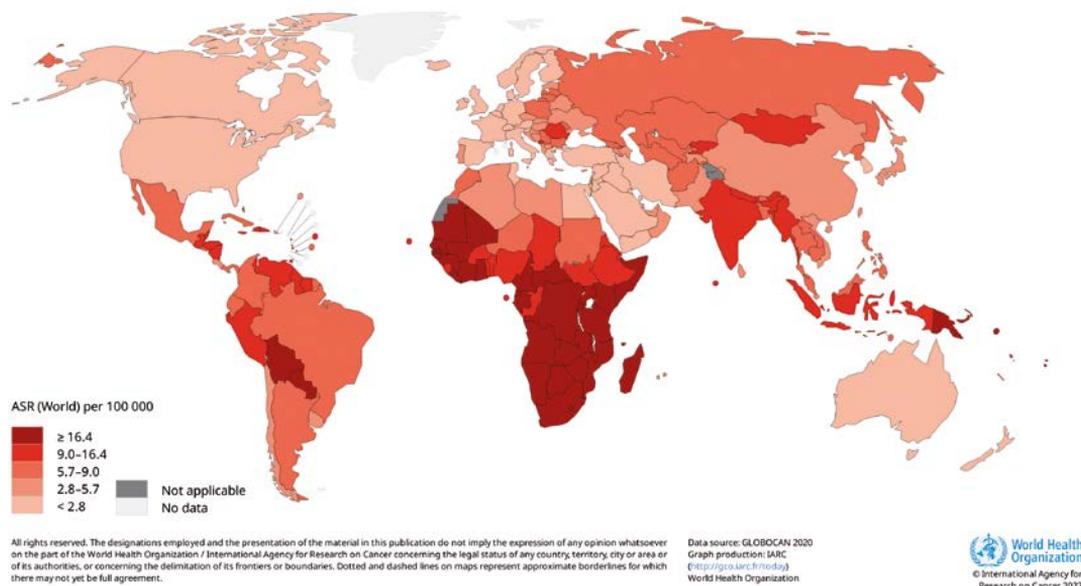


FIGURA 28. Tassi di mortalità stimati, standardizzati per età, nel 2020, a livello globale – Tumore cervice uterina, donne, tutte le età²⁰

(3,8/100.000) e in Finlandia (4,7/100.000) a valori superiori a 20/100.000 donne-anno in Lettonia (25/100.000), Bosnia Erzegovina (23,9/100.000), Estonia (22,5/100.000), Moldavia (21,4/100.000), Serbia (20,3/100.000) e Bulgaria (20,3 /100.000)²⁷. Le differenze risultano ancora più evidenti se si considera il trend crescente nella zona dell'Europa orientale. Si stimano, infatti, tassi di incidenza di malattia e mortalità standardizzati per età, rispettivamente, di <10/100.000 e <3/100.000 in Europa settentrionale, meridionale ed occidentale, che salgono invece a valori di 16/100.000 e 6/100.000 nell'Europa centro-orientale. Nei 28 Stati membri dell'Unione Europea (UE), considerando ancora il Regno Unito, i tassi medi di incidenza e mortalità standardizzati per età sono, rispettivamente, di 10,0 e 3,1 per 100.000 donne-anno ^{22,27}.

I dati presentati riflettono, quindi, la gravità del divario globale nella morbilità e mortalità del cancro della cervice uterina, sottolineando ancor di più l'importanza della prevenzione in entrambi i sessi di questo e degli altri tumori HPV-correlati.

“Call for action” per l'eliminazione del cancro cervicale

Il cancro cervicale è una malattia prevenibile mediante vaccinazione ed è anche curabile se diagnosticato precocemente e trattato adeguatamente. Tuttavia rimane uno dei tumori più frequenti nonché una fra le principali cause di morte per tumore nelle donne di tutto il mondo²². Esistono misure comprovate ed economicamente sostenibili per eliminare il cancro cervicale che, tuttavia, ad oggi, non sono state ampiamente implementate neanche in quei Paesi in cui il carico di malattia è più elevato. Tali misure, per essere efficaci, devono essere promosse a livello di singola Nazione seguendo una strategia promossa a livello globale²¹.

Il 19 maggio 2018 il Direttore Generale dell'OMS, il dott. Tedros Adhanom Ghebreyesus, ha lanciato un appello globale per l'eliminazione del cancro cervicale sottolineando quando segue *“Through cost-effective, evidence-based interventions, including human papillomavirus vaccination of girls, screening and treatment of precancerous lesions, and improving access to diagnosis and treatment of invasive cancers, we can eliminate cervical cancer as a public health problem and make it a disease of the past.”*. Questo appello è stato formalizzato e recepito nel corso della Assemblea mondiale della Sanità (World Health Assembly-WHA) del 3 agosto 2020 e l'OMS ha ufficialmente lanciato una strategia globale per accelerare l'eliminazione del cancro cervicale, defi-

Goal: Meno di 4 casi di cancro alla cervice su 100.000 donne

	90%	70%	90%
TARGET 2030	delle adolescenti vaccinate con ciclo completo contro l'HPV entro i 15 anni di età	delle donne dovrebbe fare screening per il cancro cervicale con un test HPV ad alta precisione entro i 35 anni e nuovamente ai 45 anni di età	delle donne con diagnosi di cancro alla cervice dovrebbe ricevere il corretto trattamento

TABELLA 20. Vision OMS per “un mondo libero dal cancro cervicale entro il 2030”²¹

nendone gli obiettivi per il periodo 2020-2030²¹. La strategia globale per eliminare il cancro cervicale, proposta dall'OMS, prevede che tutti i Paesi lavorino per raggiungere un'incidenza del tumore inferiore a 4 su 100.000 donne. Questo attraverso il raggiungimento, entro il 2030, e il mantenimento dei seguenti obiettivi (Tab. 20): 90% della copertura per la vaccinazione anti-HPV, 70% dello screening per il cancro cervicale e 90% del corretto trattamento e follow-up delle donne con tumore invasivo²¹.

L'OMS ha, quindi, avviato la battaglia per l'eliminazione mondiale dell'HPV e dei tumori ad esso correlati, raccomandando un approccio ad ampio spettro, che prevede azioni di prevenzione e controllo delle infezioni non limitato a target ristretti di popolazione o fasce di età, ma diretta alla popolazione nella sua interezza²¹. Al fine di raggiungere l'obiettivo, l'OMS ha sviluppato numerose raccomandazioni e strumenti e collabora globalmente con i Paesi per la ricerca delle strategie migliori per specifici territori. Se conquistato, infatti, tale traguardo comporterebbe 5 milioni in meno di decessi entro il 2050²⁸.

Il primo Paese che ha risposto in maniera esemplare alla Call for Action è stato l'Australia. Già nel 2007 l'Australia è stato uno dei primi Paesi a introdurre un programma nazionale di vaccinazione contro l'HPV finanziato con fondi pubblici e da allora ha raggiunto un'elevata copertura vaccinale per entrambi i sessi²⁹⁻³². Nel 2018, il vaccino quadrivalente è stato sostituito da un ciclo di due dosi del vaccino nonavalente³³ in quanto in grado di proteggere dai tipi di HPV implicati in circa il 90% dei casi di cancro cervicale³⁴. In Australia si prevede che questo vaccino, somministrato nel contesto dello screening primario per HPV, riduca del 10%, rispetto al vaccino quadrivalente, il rischio di carcinoma cervicale nelle corti vaccinate e del 52% nelle corti non vaccinate³⁵. Con questa strategia, si potrebbe, in futuro, raccomandare uno screening meno frequente per le donne a cui è stato offerto il vaccino nonavalente da adolescenti; potenzialmente, questa frequenza potrebbe essere di uno o due screening nell'arco della vita^{36,37}.

Inoltre, il 1° dicembre 2017, lo screening cervicale organizzato in Australia è passato dallo screening basato sull'esame citologico ogni 2 anni per le donne di età compresa tra 18-20 anni e 69 anni, ad un programma che prevede lo screening con HPV-DNA test ogni 5 anni per le donne di età compresa tra 25 e 69 anni e "test di uscita" per le donne di età compresa tra 70 e 74 anni, con genotipizzazione parziale per l'HPV 16 e 18 e triage citologico a base liquida per gli altri tipi di HPV³⁸.

Nel 2020 l'incidenza annuale del cancro cervicale in Australia era di 6,3 casi per 100.000 donne³⁹ e, con questo nuovo piano di prevenzione, potrebbe diminuire al di sotto di soglie annuali potenzialmente riconducibili ad una eliminazione del tumore e nello specifico: al di sotto di 6 nuovi casi per 100.000 donne (soglia per tumore raro) oppure al di sotto di 4 nuovi casi per 100.000 donne. Probabilmente l'Australia sarà uno dei primi Paesi a raggiungere questi parametri di riferimento per l'eliminazione del cancro cervicale.

Recentemente è stato pubblicato un report sullo stato dell'arte della strategia di eliminazione del cancro cervicale in Australia, che propone il monitoraggio dei dati basato su 11 indicatori chiave raggruppati in 4 componenti (Disease Outcomes, Vaccine coverage, Screening participation, Treatment uptake), in compliance con gli obiettivi di eliminazione (90/70/90) dell'OMS³⁹. L'Australia è sicuramente leader mondiale nel

controllo del cancro cervicale e la sua esperienza potrebbe essere presa come modello di riferimento dagli altri Paesi al fine di raggiungere l'obiettivo globale di eliminazione del cancro cervicale.

Ad ogni modo, anche altri Paesi hanno messo in atto le loro strategie per rispondere alla Call for Action dell'OMS. Tra questi ritroviamo il Canada⁴⁰, l'Africa^{41,42} e l'Europa^{23,43}.

La risposta dell'Unione Europea alla “Call for action” dell'OMS

L'Unione Europea ha recepito tempestivamente gli obiettivi dell'OMS e il 3 febbraio 2021 ha pubblicato un Piano europeo per la lotta contro il cancro (“Europe's Beating Cancer Plan”)²³. Il Piano propone l'adozione di azioni relative ad ogni stadio della malattia: la prevenzione, la diagnosi, il trattamento e la qualità della vita dei pazienti. In particolare, il primo impegno del Piano europeo è quello di utilizzare tutti i fondi dedicati e altri strumenti di finanziamento per sostenere gli sforzi degli Stati Membri nell'estensione della vaccinazione, con l'obiettivo di raggiungere almeno il 90% della popolazione femminile target dell'UE ed aumentare significativamente la vaccinazione dei ragazzi entro il 2030, in modo da eliminare il cancro cervicale ed altri tumori causati da HPV²³. Il secondo impegno mira, invece, a creare un nuovo programma di screening del cancro sostenuto dall'UE, così da garantire, entro il 2025, una copertura del 90% della popolazione eleggibile per lo screening del cancro della cervice uterina. Infine, il terzo impegno è volto alla costruzione, entro il 2025, di una rete europea di collegamento tra i diversi centri oncologici presenti nei diversi Stati Membri al fine di garantire cure di alta qualità e ridurre le disuguaglianze in tutta l'UE. Il Piano mira a garantire l'accesso alle cure al 90% della popolazione eleggibile entro il 2030²³. Il programma proposto dal Piano europeo, sostenuto da finanziamenti dedicati, si concentra sull'implementazione di tre punti chiave: accesso, qualità e diagnostica. Grande attenzione è rivolta, infine, alle disuguaglianze nell'accesso e nelle cure, da superare migliorando anche l'alfabetizzazione sanitaria sui rischi e sulla prevenzione del cancro e contrastando la disinformazione^{23,44}.

Anche la European CanCER Organisation (ECCO) ha lanciato una call for action per l'eliminazione dei cancri HPV-correlati nell'Unione Europea⁴³. La Case for Action di ECCO declina in maniera dettagliata le aree di intervento e gli obiettivi che i Paesi Membri dovrebbero intraprendere, per quanto riguarda la prevenzione primaria grazie alle vaccinazioni e, nello specifico, propone quanto segue:

- entro il 2025, tutti i Paesi dell'Unione dovranno includere, all'interno dei Piani Nazionali di lotta al cancro, azioni per l'implementazione della vaccinazione contro l'HPV per entrambi i sessi;
- entro il 2030, i programmi di vaccinazione contro l'HPV per entrambi i sessi dovrebbero essere già in piena attività;
- entro il 2030, la copertura vaccinale degli adolescenti maschi e femmine in tutti i Paesi europei dovrebbe essere almeno del 90%.

Per quanto riguarda la prevenzione secondaria tramite i test per lo screening per il tumore del collo dell'utero, viene proposto quanto segue:

- entro il 2030, almeno il 70% delle donne in Europa dovranno essere state sottoposte, nei precedenti 5 anni, ad uno screening del tumore cervicale con un adeguato test

- HPV ad alta precisione. Tale copertura dovrebbe essere raggiunta, come minimo, all'età di 35 e di 45 anni, come parte di un programma di screening organizzato;
- entro il 2025, tutti i Piani Nazionali di lotta al cancro nei Paesi europei dovrebbero includere azioni per il raggiungimento dell'obiettivo di screening del 70%, se non già raggiunto.

Per quanto riguarda la terapia ed il trattamento, gli obiettivi proposti da ECCO sono:

- entro il 2030, il 90% delle donne in Europa con neoplasia cervicale intraepiteliale di terzo grado dovrebbero essere trattate entro 3 mesi, ed il 90% di tutti i casi di cancro invasivo dovranno essere identificati e gestiti;
- entro il 2025, tutti i Piani Nazionali di lotta al cancro nei Paesi europei dovrebbero includere azioni per raggiungere questi obiettivi terapeutici, se non già raggiunti.

Il Case for Action si rivela un documento molto completo che delinea, per i Paesi Membri, altri importanti obiettivi che riguardano anche il ruolo delle società scientifiche, dei pazienti e dei cittadini: i Paesi Membri dovranno impostare importanti campagne di HPV awareness, oltre che piani di comunicazione e di contrasto alle fake news⁴³.

Anche la ricerca scientifica per la lotta contro il cancro rappresenta un obiettivo prioritario della Commissione Europea che come parte integrante dello Europe Framework Programme for Research and Innovation (2021-2027), ha posto particolare attenzione a questa priorità di sanità pubblica mediante l'intensa attività scientifica del Mission Board for Cancer. Infatti, nel recente documento del Board⁴⁵ ritroviamo tra le 13 raccomandazioni proposte dagli esperti quella relativa a "Sostenere lo sviluppo e l'attuazione di strategie e politiche efficaci per la prevenzione del cancro negli Stati membri e nell'UE".

Nonostante le direttive internazionali ed europee, saranno le azioni e le politiche di ciascun Stato membro a svolgere un ruolo fondamentale nel raggiungimento dell'obiettivo globale di eliminazione del cancro cervicale e del controllo degli altri tumori HPV-correlati.

La vaccinazione anti-HPV: primo pilastro della "Call for action" dell'OMS. Il valore della vaccinazione anti-HPV negli adolescenti

Le tre strategie proposte dall'OMS per l'eliminazione del tumore cervicale sono: la vaccinazione, lo screening e il trattamento precoce delle lesioni²¹. Si tratta di tre linee di azioni fondamentali non solo per il cancro cervicale ma per la prevenzione di tutte le malattie HPV-correlate, in entrambi i sessi, per le quali la mancanza di specifici programmi di screening o vaccini spesso si traduce in un ritardo della diagnosi²². Ad oggi sono stati approvati tre vaccini anti-HPV e tutti offrono protezione contro i genotipi HPV 16 e 18, che da soli causano almeno il 70% dei tumori cervicali²².

Il primo vaccino disponibile contro l'HPV è stato approvato nel 2006 dalla Food and Drug Administration (FDA) e dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA), per proteggere contro i genotipi 6, 11, 16 e 18. Qualche anno dopo, nel 2007 l'EMA e nel 2009 la FDA, approvano il vaccino bivalente contro i genotipi HPV 16 e 18²². Si tratta di due vaccini ricombinanti adiuvati, preparati con particelle simili al virus (Virus-Like Particles, VLPs) altamente purificate della proteina capsidica maggiore L1, associate

a sostanze adiuvanti. Le VLPs, non contenendo materiale genetico del virus, sono in grado di indurre una risposta anticorpale specifica per tipo di HPV, in base alle proteine impiegate, ma non sono in grado di provocare infezioni. Simili per lo sviluppo secondo la tecnologia di DNA ricombinante, il vaccino bivalente ed il quadrivalente differiscono per colture cellulari, adiuvanti ed indicazioni terapeutiche^{22,46,47}. In particolare, il vaccino bivalente trova indicazione per la prevenzione delle lesioni genitali precancerose della cervice uterina, della vulva e della vagina e del cancro della cervice uterina causati da HPV 16 e 18. Il vaccino quadrivalente, invece, è indicato anche per la prevenzione delle lesioni preinvasive e invasive dell'ano da genotipi HPV 16 e 18 e per la prevenzione dei condilomi acuminati da genotipi 6 e 11. Successivamente, nel 2014 negli USA e nel 2015 nell'UE, è stato autorizzato un nuovo vaccino nonavalente che, sviluppato mediante la stessa tecnologia ricombinante, oltre ad HPV 6, 11, 16 e 18, prevede la protezione contro 5 (31, 33, 45, 52 e 58) ulteriori genotipi oncogeni²², a loro volta responsabili di un ulteriore 20% di tumori cervicali²².

Uno studio prospettico statunitense condotto su donne che frequentavano il college ha stimato un'incidenza cumulativa dell'infezione del 40% entro 24 mesi dal primo rapporto sessuale^{22,47}. Per questi motivi, l'OMS, che dal 2009 ha riconosciuto la prevenzione del cancro cervicale e di altre malattie correlate all'HPV come una priorità per la salute pubblica⁴⁶, raccomanda di iniziare il programma di vaccinazione nelle ragazze dai 9 ai 14 anni di età⁸. Dal momento che l'HPV non è correlato solo a tumori esclusivamente femminili, è di fondamentale importanza che la vaccinazione interessi anche il genere maschile, ciò per ridurre la circolazione virale nella popolazione generale. L'introduzione, in alcuni Paesi, della vaccinazione anche per i ragazzi si è dimostrata molto efficace nel ridurre l'incidenza dei tumori maschili⁸. I vaccini quadri- e nonavalente, infine, proteggendo anche contro i genotipi 6 e 11, riducono drasticamente l'incidenza di condilomi genitali in entrambi i sessi²².

A sottolineare ancor di più l'importanza della prevenzione in entrambi i sessi per i tumori HPV-correlati, anche le ultime Linee guida della European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)⁴⁸, pubblicate nel luglio 2021, evidenziano la correlazione tra cause di infertilità maschile ad eziologia sconosciuta e positività all'infezione.

Pur disponendo di vaccini efficaci e di raccomandazioni condivise a livello internazionale, non si registrano ancora coperture vaccinali ottimali contro l'HPV a livello mondiale. Secondo i più recenti dati pubblicati dall'OMS, infatti, risulta che la vaccinazione anti-HPV è stata introdotta in 106 Paesi che rappresentano meno di un terzo della popolazione mondiale di adolescenti di genere femminile (9-14 anni)⁴⁹. Le coperture vaccinali in questa popolazione target sono in leggero aumento passando dal 12% nel 2018 al 15% nel 2019⁴⁹ (Fig. 29). A livello globale, la copertura media raggiunta dai programmi di immunizzazione contro l'HPV è del 68% per la prima dose e del 53% per l'ultima dose di vaccino. Per quanto riguarda, invece, la vaccinazione negli adolescenti di genere maschile, il numero di Paesi che offrono la vaccinazione anche a questa popolazione target è salito a 33. Nel 2019, a livello mondiale, un adolescente maschio su 20 ha ricevuto la vaccinazione anti-HPV⁴⁹. Le coperture vaccinali in questa popolazione target sono ancora molto basse e si attestano al 4% (ultimi dati disponibili riferiti al 2019) (Fig. 29).

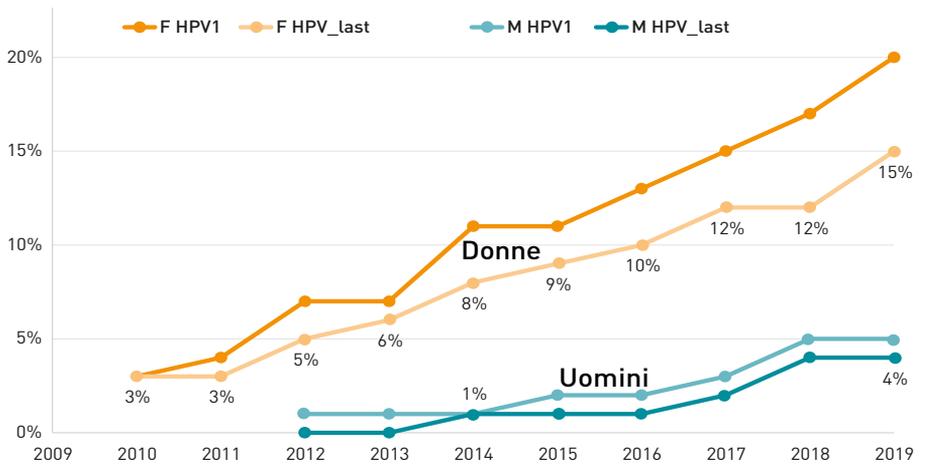


FIGURA 29. Percentuali delle coperture vaccinali anti-HPV a livello mondiale⁴⁹

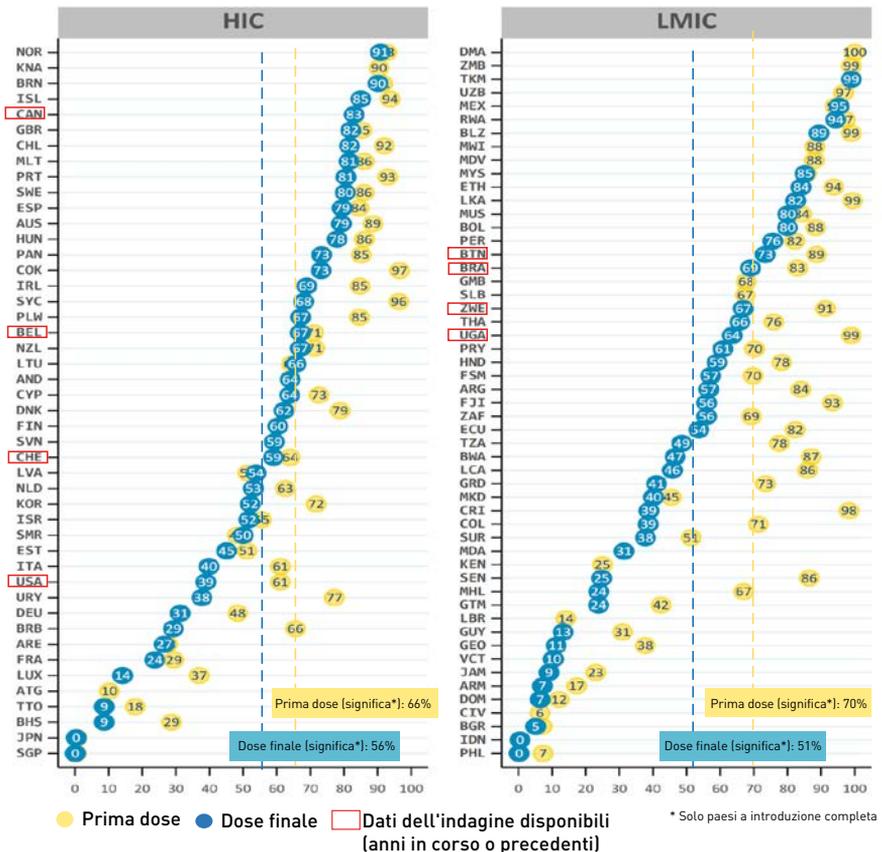


FIGURA 30. Percentuali delle coperture vaccinali anti-HPV a livello globale, stratificati per Paesi ad alto e basso-medio reddito⁴⁹

La copertura vaccinale contro l'HPV varia sostanzialmente nei diversi Paesi (Fig. 30)⁴⁹. Circa la metà dei Paesi a basso-medio reddito e un terzo di quelli ad alto reddito hanno raggiunto coperture vaccinali dell'80% circa con la prima dose di vaccino HPV. A livello globale, si registra, purtroppo, un *dropout* significativamente più alto nella vaccinazione anti-HPV rispetto agli altri vaccini per l'infanzia. Il valore medio del *dropout* per la vaccinazione anti-HPV, a livello globale, è del 15%⁴⁹.

È importante notare come, secondo gli ultimi dati dell'OMS, i 106 Paesi che hanno introdotto la vaccinazione anti-HPV rappresentano il 39% del burden mondiale di cancro cervicale e il 61% dei casi di tumore si verifica nei Paesi che non hanno ancora introdotto questa vaccinazione (Fig. 31)⁴⁹. La Figura 32 riporta una panoramica dei Paesi che hanno introdotto programmi nazionali di vaccinazione anti-HPV⁵⁰.

Tuttavia, nei prossimi 5 anni è previsto un ulteriore aumento delle vaccinazioni anti-HPV, anche nei Paesi a basso-medio reddito e si prevede che almeno 40 Paesi introdurranno questa vaccinazione nei loro piani di immunizzazione⁴⁹. Inoltre, sebbene attualmente meno di un terzo della popolazione mondiale di ragazze di età compresa tra 9 e 14 anni viva in Paesi che offrono la vaccinazione anti-HPV, si stima che questa percentuale raggiungerà il 75% entro il 2025⁴⁹.

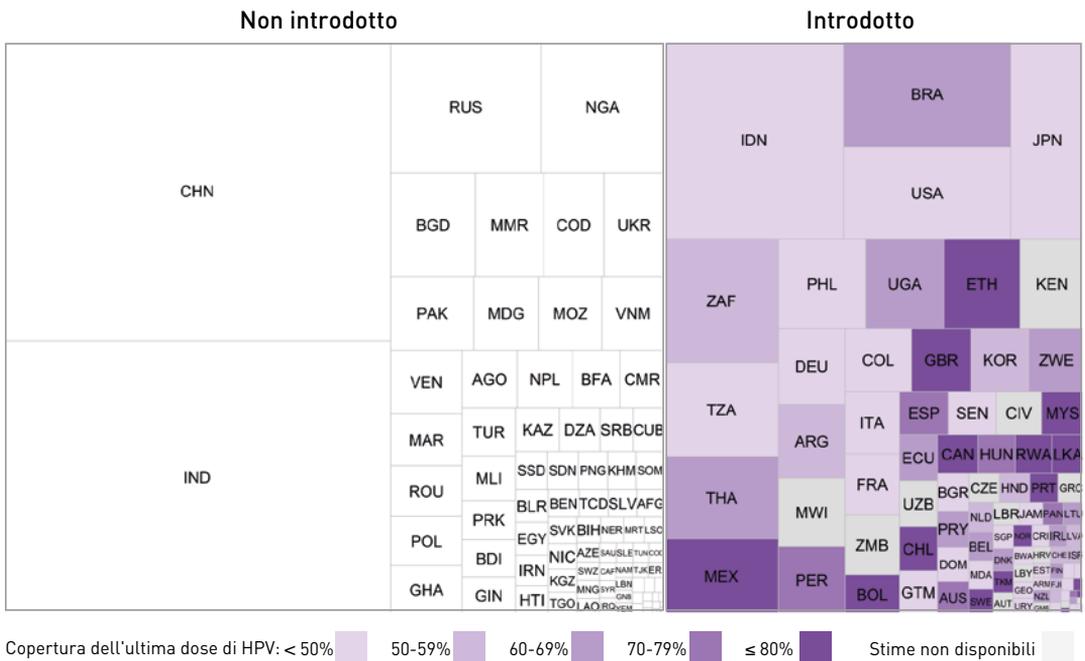


FIGURA 31. Coperture vaccinali anti-HPV (per ciclo completo) nei diversi Paesi del mondo e relativo burden di cancro cervicale⁴⁹

In Europa, circa il 50% dei Paesi ha introdotto il vaccino anti-HPV già negli anni 2006-2007, con il successivo coinvolgimento, nel 2018, di tutti i Paesi dell'UE²². Tuttavia le politiche vaccinali variano da Paese a Paese⁵¹. La maggior parte dei programmi vaccinali si rivolge alle ragazze preadolescenti, di età compresa tra 9-14 anni; attualmente, 11 Paesi prevedono la vaccinazione dei ragazzi (Austria, Croazia, Repubblica Ceca, Danimarca, Germania, Irlanda, Italia, Liechtenstein, i Paesi Bassi, Svezia e Regno Unito, ed alcuni Paesi, come Austria, Danimarca, Paesi Bassi, Francia, Liechtenstein e Regno Unito offrono piani di catch-up²².

Anche le coperture vaccinali variano all'interno dell'UE. Ad esempio, nonostante l'introduzione del vaccino HPV gratuito per le adolescenti nel programma di immunizzazione francese nel 2007, le coperture vaccinali in Francia raggiungevano il 21% per due dosi di vaccino nel 2017. Anche in altri Paesi europei, come la Germania, si registrano coperture non ottimali (45% nel 2015), mentre in altri, come la Spagna ad esempio, sono state riportate coperture più alte (78% nel 2016)⁵². Al 2018 hanno completato il ciclo vaccinale circa i due terzi delle donne eleggibili in Nord Europa, circa un terzo delle donne eleggibili in Europa occidentale e meridionale e circa un quinto delle donne eleggibili nell'Europa orientale²².

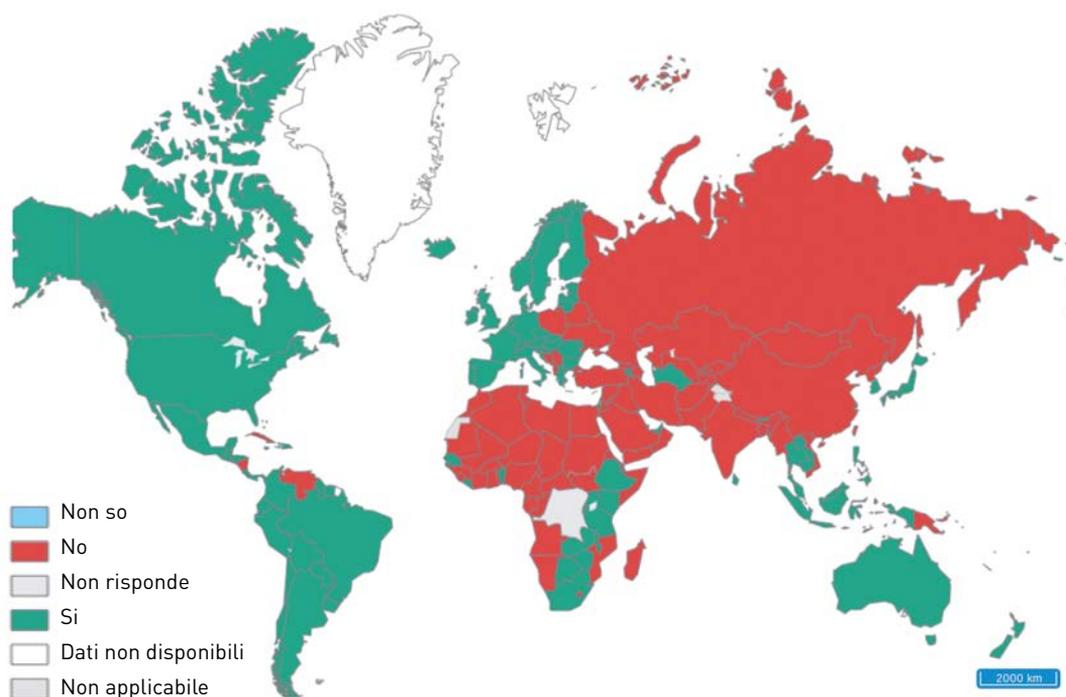


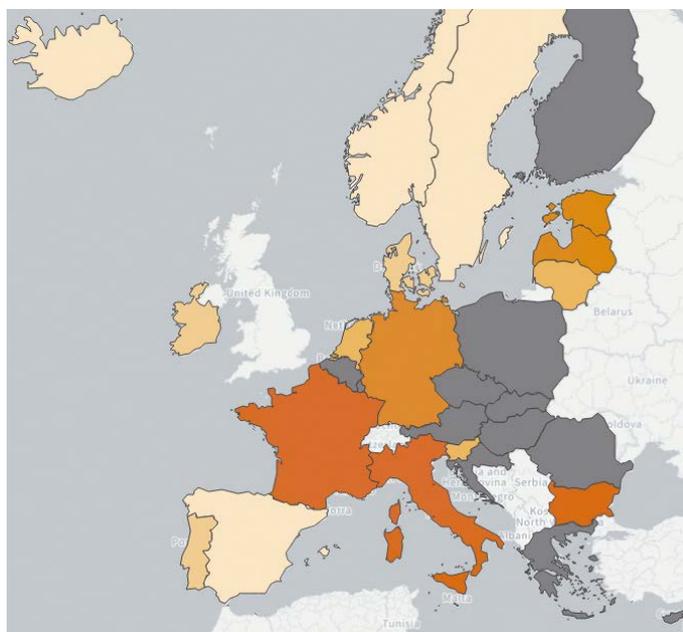
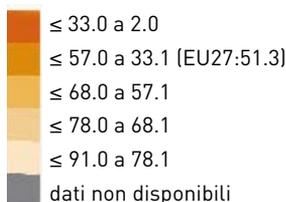
FIGURA 32. Paesi (in verde) che hanno introdotto programmi nazionali di vaccinazione anti-HPV⁵⁰

La figura 33 mostra le attuali coperture vaccinali per HPV nei diversi Paesi europei. L'indicatore, elaborato dall'European Cancer Inequalities Registry della Commissione Europea, presenta la percentuale di ragazze (di 15 anni) che hanno ricevuto una dose raccomandata di vaccino HPV⁵³.

In Italia, coerentemente con le raccomandazioni dell'OMS, nel 2006, il Consiglio Superiore di Sanità ha identificato l'età preadolescenziale (12° anno) come il target primario per effettuare la vaccinazione e ritenuto opportuno includere nell'offerta anche altre fasce d'età come target secondari. Con l'intesa Stato-Regioni del 20/12/2007, è partita sul territorio nazionale l'offerta attiva e gratuita alle ragazze nel 12° anno di età come target primario e viene lasciata alle Regioni e PA l'opportunità di estendere l'offerta attiva alle ragazze in altre fasce d'età. Il vaccino entra poi ufficialmente nel Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014, diventando gratuito per le ragazze tra gli 11 e i 12 anni, con i seguenti obiettivi di copertura: $\geq 70\%$ per la coorte 2001, $\geq 80\%$ per la coorte 2002 e $\geq 95\%$ per la coorte 2003. Da quel momento, le Regioni avviano i propri programmi vaccinali, con tempistiche, modalità e offerta disomogenea sul territorio nazionale. Dal 2015, 5 regioni (Sicilia, Puglia, Veneto, Liguria e Friuli-Venezia Giulia) estendono l'offerta ai maschi nel 12° anno, e due (Friuli Venezia Giulia ed Emilia-Romagna) a soggetti positivi all'HIV e agli MSM (Men who have Sex with Men)²². A livello nazionale, l'estensione della vaccinazione al target maschile viene inserita nel PNPV 2017-2019⁵⁴. Secondo quanto riportato nel PNPV 2017-2019, la sanità pubblica di oggi pone come *mission* l'immunizzazione di adolescenti di entrambi i sessi e coperture vaccinali per ciclo completo $\geq 95\%$, per raggiungere la massima protezione da tutte le patologie HPV-correlate prevenibili. Il 12° anno di vita rappresenta l'età preferibile per offrire attivamente la vaccinazione anti-HPV a tutta la

FIGURA 33. Ragazze di 15 anni che hanno ricevuto le dosi raccomandate di vaccino HPV (2020) per Paese europeo.

Una tonalità più chiara indica coperture migliori⁵³.



popolazione femminile e maschile. Inoltre, la vaccinazione è indicata anche in donne di 25 anni di età, utilizzando l'occasione opportuna della chiamata al primo screening. Nel documento nazionale si consiglia fortemente la vaccinazione agli MSM e si rinvia alle linee di indirizzo regionali per tutte le altre categorie, che potranno effettuare quindi il vaccino in regime gratuito o con pagamento agevolato⁵⁴.

Malgrado il nostro PNPV, attualmente in fase di aggiornamento, sia tra i piani di immunizzazione più completi a livello europeo ed internazionale, anche in Italia non si registrano dati ottimali sulle coperture vaccinali anti-HPV. Secondo gli ultimi dati disponibili pubblicati dal Ministero della Salute⁵⁵, infatti, risulta quanto segue: le coperture vaccinali (ciclo completo) 2020, sia per le femmine che per i maschi, mostrano un significativo calo rispetto a quelle riferite al 2019 (Fig. 34)⁵⁶. Il decremento delle coperture può essere dovuto principalmente alle difficoltà organizzative dovute alla gestione della pandemia; la copertura per ciclo completo per le ragazze undicenni (coorte 2008 nel 2020) mostra una diminuzione rispetto alle coperture per il ciclo completo delle undicenni dell'anno precedente, di circa dieci punti percentuali; la copertura per ciclo completo per le ragazze quindicenni (utilizzata dall'OMS come riferimento nelle sue statistiche) è del 63,84% anche questa in diminuzione rispetto all'anno precedente (70,35%); la copertura vaccinale media per HPV nelle ragazze è quindi al di sotto della soglia ottimale prevista dal PNPV (95% nel dodicesimo anno di vita). Anche a livello regionale, nessuna Regione/PP.AA. raggiunge il 95% in nessuna delle coorti prese in esame; per i ragazzi la copertura vaccinale media per HPV è lontana dagli obiettivi previsti dal PNPV 2017- 2019 (95% nel 2019) e anche in questo caso risulta in diminuzione rispetto all'anno precedente per quanto riguarda il ciclo completo per la coorte degli undicenni.



FIGURA 34. Coperture vaccinali per ciclo completo al 31/12/2020 in Italia⁵⁶

	Abruzzo	Basilicata	Calabria	Campania	Emilia Romagna	Friuli Venezia Giulia	Lazio	Liguria
Copertura coorte 2008 F (%)	29,8	43,6	40,9	24,8	51,1	9	19,1	46,2
Copertura coorte 2008 M (%)	18,5	38,2	31,2	12,8	46,9	8	9,6	37
Gratuità nell'11° anno (M+F)	•	•	•	•	•	•	•	•
Gratuità F senza limiti di età								
Estensione della gratuità: HIV					•	•	•	•
Estensione della gratuità: comportamenti a rischio e MSM		•				•	•	
Estensione della gratuità: lesioni HPV		• •		•	•	•	•	•
Pagamento agevolato esteso a tutti	• •		• •		• •	• •	• •	
Coordinamento regionale		•			•			•

TABELLA 21. Caratteristiche dell'offerta vaccinale anti-HPV a livello regionale²² Fonte dati: Ministero della Salute

• • = Si per coorti femminili e maschili

La Tabella 21 riporta le principali caratteristiche dell'offerta vaccinale contro l'HPV a livello di singola Regione italiana²².

Tutte le Regioni hanno recepito l'importanza della vaccinazione dagli 11 anni di vita senza differenza di genere, tanto che ad oggi tutte prevedono offerta gratuita e attiva dall'undicesimo anno per maschi e femmine. Relativamente alla modulazione dell'offerta, invece, si possono evincere numerose differenze²². Per quanto riguarda le coperture vaccinali, a livello nazionale si è assistito per la popolazione femminile nel 12° anno ad un aumento progressivo nei primi cinque anni dall'avvio della campagna. Nello specifico, si è passati da una copertura del 43,8% per la coorte 1996 al 62,8% per la coorte 1997 (+43,4%), fino a raggiungere il valore massimo del 70,1% nella coorte di nascita 2001 (+60% rispetto alla coorte 1996). Negli anni successivi, tuttavia, per il target femminile si è assistito ad un calo, lento fino alla coorte 2007 (copertura 58,7%, -16,3% rispetto al valore massimo) e brusco nel 2020 per la coorte 2008, dovuto presumibilmente anche alla pandemia da Covid-19: il valore del 2020 è sceso infatti al 30,3%, cioè quasi dimezzato rispetto all'anno precedente (-43,4%) facendo registrare il valore più basso di tutto il periodo. Le coperture per il target maschile non hanno seguito lo stesso andamento nei primi anni, in quanto la consapevolezza dell'importanza del ruolo del virus HPV nella patogenesi di patologie ad impatto elevato anche sulla popolazione maschile si è consolidata negli anni. Il trend in questo caso è stato sempre

	Lombardia	Marche	Molise	PA Bolzano	PA Trento	Piemonte	Puglia	Sardegna	Sicilia	Toscana	Umbria	Valle d'Aosta	Veneto
	17,8	29	34,8	13,9	61,7	49	44,8	15	22,6	53,4	53,9	6	17,9
	16,6	22,5	29,5	10,4	55,4	43,5	39,1	12,3	14,9	40,5	46,9	5,4	16,4
	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
	•					•							
	•	•		•	•					•			•
	•		•	•	•	•	•			•			•
	•	•	• •	•	•	•	•	•	• •	•	•		•
		•		• •	• •	• •	• •				• •		• •
		•				•				•			•

crescente fino alla coorte 2006 in cui si è registrato il valore massimo del 49,9%, e proprio tra la coorte 2005 e 2006 si è registrata la flessione positiva maggiore (+142,2%). Dall'anno 2018 il trend sembra essersi invertito, facendo registrare una flessione negativa comparabile a quella del target femminile per la coorte 2007 (46,7%; variazione annua -6,4%) e una più marcata flessione per la coorte 2008 (24,2%; variazione annua -48,2%). La Regione che nel 2020 ha raggiunto la più alta copertura è stata la PA di Trento, con un valore del 61,7% per la coorte femminile del 2008 e del 55,4% per la corrispettiva maschile. I valori minimi invece sono stati registrati nella Regione Valle d'Aosta: 6% per la coorte femminile e 5,4% per quella maschile. La Regione con il gap più importante tra i generi è la Toscana, con una differenza del 12,9%; quella con il gap inferiore è la Valle d'Aosta con una differenza dello 0,6%²².

Recentemente è stato pubblicato un lavoro con l'obiettivo di stimare l'epidemiologia e l'impatto economico del calo, dovuto alla pandemia, delle coperture vaccinali per l'HPV in Italia⁵⁷. In questo studio di Mennini et al. è stato stimato che complessivamente, nel 2021, 723.375 ragazze e 1.011.906 ragazzi nati tra il 2005 e il 2009 non sono stati vaccinati contro l'HPV in Italia (rispettivamente 42% e 52% di queste coorti). Rispetto al target di coperture vaccinali del 95%, previsto dal PNPV, tra 505.000 e 634.000 ragazze non saranno protette contro un gran numero di malattie HPV-correlate.

Per i ragazzi, invece, il numero dei non vaccinati è stimato tra i 615.000 e gli oltre 749.000. Secondo i risultati di questo studio, complessivamente, tra 1,1 e 1,3 milioni di giovani adolescenti nati tra il 2005 e il 2009 non saranno tutelati contro le malattie HPV-correlate nel corso della loro vita, con costi legati alla mancata vaccinazione pari ad oltre 905 milioni di euro. Il modello economico proposto in questo studio, inoltre, stima che in caso di raggiungimento di coperture vaccinali anti-HPV pari al 95% si potrebbe avere una riduzione dei costi pari a 529 milioni di euro, al netto dei costi sostenuti per l'attuazione del programma vaccinale. Pertanto, risulta evidente che coperture vaccinali non ottimali rappresentano un'opportunità persa, non solo a causa dell'aumento del carico di malattie HPV-correlate, ma anche in termini di impatto economico per il sistema sanitario e per la società⁵⁷.

I dati presentati sottolineano ulteriormente il valore della vaccinazione anti-HPV, soprattutto nei più giovani, e confermano che il raggiungimento di coperture vaccinali ottimali rappresenta una priorità di salute pubblica da perseguire ed ottenere al fine di rispondere adeguatamente agli obiettivi internazionali di eliminazione del cancro cervicale e al controllo degli altri tumori HPV-correlati.

L'eliminazione dell'HPV in Italia: prospettive attuali e direzioni future

Come già riportato, l'attuale PNPV 2017-2019 raccomanda la vaccinazione anti-HPV:

- nel 12° anno di vita per tutta la popolazione (femmine e maschi);
- nelle donne in età fertile, in particolar modo al 25° anno di età anche utilizzando l'occasione della chiamata al primo screening per il tumore della cervice uterina;
- in tutti i soggetti a rischio per determinati comportamenti o condizioni (Men who have Sex with Men – MSM).

Secondo quanto riportato nel PNPV 2017-2019, l'obiettivo di immunizzazione prevede coperture vaccinali per ciclo completo anti HPV nel $\geq 95\%$ di adolescenti di entrambi i sessi.

Per quanto riguarda gli screening, invece, il Piano Nazionale di Prevenzione (PNP) 2014-2018 del Ministero della Salute⁵⁸, prevedeva che tutte le regioni entro il 2018 passassero dal Pap-test al test-HPV come test primario per le donne dai 30-35 anni. Secondo i dati dell'Osservatorio Nazionale Screening (ONS) aggiornati a fine 2017⁵⁹, le regioni al passo con le previsioni sono state solo Emilia-Romagna, Piemonte, Veneto, Toscana, Umbria e Basilicata. Il PNP 2020-2025 prevede di proseguire nel completamento di tale transizione in tutte le regioni⁶⁰. Purtroppo, secondo quanto riportato nel Terzo Rapporto sui ritardi accumulati dai programmi di screening italiani in seguito alla pandemia da Covid-19 (aggiornato al 31 Dicembre 2020), la diminuzione dei test di screening, determinata sia dalla riduzione degli inviti che dalla minor partecipazione, permette di stimare che le lesioni tumorali che potrebbero subire un ritardo diagnostico ammontano a 2.782 lesioni CIN2+ della cervice uterina⁶¹.

Allo stesso modo, abbiamo assistito durante l'emergenza sanitaria da Covid-19, alla riduzione o sospensione delle attività vaccinali a livello nazionale e globale⁶². Secondo i dati raccolti da OMS, UNICEF, GAVI, e dal Sabin Vaccine Institute, da marzo 2020 l'esecuzione delle attività vaccinali di routine è stata ostacolata in maniera sostanziale in almeno 68 Paesi del mondo. Oltre la metà (53%) dei 129 Paesi in cui sono disponibili

dati, ha riportato interruzioni dei servizi vaccinali da moderate a severe, o una loro sospensione totale, tra marzo e aprile 2020⁶².

Recentemente, sono stati pubblicati i risultati di uno studio italiano^{63,64}, che ha permesso di sviluppare un consenso tra i principali esperti nel campo della prevenzione e del controllo delle malattie legate all'HPV in relazione a: promozione della vaccinazione in coorti aggiuntive e strategie per aumentare la copertura vaccinale anti-HPV tra gli adolescenti.

Per quanto riguarda gli ulteriori target per la vaccinazione anti-HPV, è emersa una chiara indicazione sull'inclusione delle donne trattate per pregresse lesioni HPV-correlate e delle donne di 25 anni e in età fertile precedentemente non vaccinate. Inoltre, è stata sottolineata la necessità di iniziative di catch up per raggiungere ragazzi e ragazze che hanno "perso" l'opportunità vaccinale in età ammissibile. In particolare, ragazze e ragazzi di 18 anni sono stati identificati come la coorte più adatta e l'offerta gratuita è stata considerata un requisito importante. L'offerta della vaccinazione anti-HPV a coorti aggiuntive rappresenta una rilevante opportunità per aumentare il livello di immunizzazione contro l'HPV e, quindi, per ridurre il burden clinico-epidemiologico ed economico delle malattie HPV-correlate.

Sempre in Italia, è stata condotta una valutazione HTA sulla vaccinazione anti-HPV nelle donne già trattate per lesioni HPV-correlate⁶⁵. Dall'analisi economica effettuata nell'ambito del report di HTA citato, è stato possibile calcolare il risparmio ottenibile in caso di estensione della raccomandazione alla vaccinazione anti-HPV, con vaccino 9-valente, anche alle pazienti trattate per pregressa lesione HPV-correlata. Tale estensione comporterebbe una minore spesa per il SSN pari a € 108.373,62 nell'intervallo temporale considerato (5 anni), dovuta alla ridotta insorgenza di lesioni HPV-correlate a seguito della vaccinazione nonché alla minore insorgenza di parti pretermine dovuti alla lesione da HPV. Alla luce di tali risultati è possibile affermare come sia auspicabile un incremento dell'utilizzo della vaccinazione anti-HPV anche nelle donne trattate per lesioni HPV-correlate, nonché un incremento nel tasso di utilizzo di tale strategia vaccinale nel contesto di prevenzione italiano.

Negli ultimi anni la vaccinazione anti-HPV ha portato, nei Paesi ad alto reddito, a una drastica riduzione dell'infezione da HPV e delle patologie cervicali associate. Se tutti i Paesi con un grave carico di malattia introducessero il vaccino a livello nazionale, si potrebbe proteggere la stragrande maggioranza delle donne e delle ragazze maggiormente a rischio. Anche per le donne che hanno superato l'età target della vaccinazione sono stati compiuti progressi nello screening e nel trattamento delle lesioni cervicali precancerose, ma è necessario accelerare ulteriormente questo slancio per ridurre, in tutto il mondo, l'incidenza e la mortalità legate al cancro cervicale. Pertanto, risorse umane e finanziarie dovranno essere destinate al raggiungimento di un grado di copertura elevato tra tutte le donne, comprese quelle emarginate ed in condizioni socio-economiche svantaggiate, ed anche in precise coorti di popolazione come quella delle donne trattate per pregresse lesioni HPV-correlate. Per raggiungere questi obiettivi, anche nel nostro Paese, sono state recentemente proposte, da un gruppo multidisciplinare di esperti, azioni chiave da implementare a livello nazionale, al fine di raggiungere l'ambizioso obiettivo di eliminazione del cancro cervicale ed il controllo degli altri tumori HPV-correlati (Tab. 22)²².

AMBITO	AZIONE/STRATEGIA
Prevenzione primaria: vaccinazione	Mantenere la gratuità a vita per chi è rientrato nel target
	Attivare programmi di catch-up
	Offrire gratuitamente la vaccinazione anti-HPV alle donne in età fertile, non precedentemente vaccinate, sfruttando la chiamata al primo screening oncologico con pap-test (all'età di 25 anni) e le chiamate al test di screening HPV a 30, 35 e 40 anni
	Implementare strumenti di reminder mediante mezzi digitali
	Implementare campagne di sensibilizzazione fruibili (app, video, post, HPV chat, ecc.) e formazione soprattutto nella popolazione scolastica; implementare interventi di educazione alla salute e sessualità nelle scuole e spiegare ai genitori l'importanza anche dello screening durante l'occasione della vaccinazione HPV nelle ragazze
	Coinvolgere più figure professionali nella vaccinazione anti-HPV (Ginecologi, MMG, PLS, Igienisti e altri specialisti) e implementare/istituire ambulatori di counselling vaccinale
	Favorire accessi alla vaccinazione anti-HPV più equi e facilitati presso i centri vaccinali, con implementazione della vaccinazione anche mediante il ricorso a setting alternativi
	Aumentare le coperture vaccinali anti-HPV negli adolescenti e recuperare i ritardi nella vaccinazione legati alla pandemia con interventi mirati e più efficaci in quelle regioni in cui l'adesione alla vaccinazione è bassa
	Implementare la vaccinazione anti-HPV anche in altre popolazioni target quali donne già trattate per lesioni HPV-correlate, soggetti con HIV, MSM
Prevenzione secondaria: screening	Applicare PDTA standardizzati, dedicati alla donna positiva al test di screening
	Implementare strumenti di reminder
	Implementare tecniche di auto-prelievo
	Aumentare l'adesione allo screening organizzato e recuperare i ritardi nello screening legati alla pandemia
	Implementare, così come richiesto dal PNP 2014-2019 e da quello 2020-2025, interventi mirati ad indirizzare lo screening spontaneo verso lo screening organizzato
	Coinvolgere nel percorso organizzato di secondo livello anche quei centri di fama nazionale e internazionale attualmente non inclusi nella rete del percorso istituito per lo screening organizzato, al fine di favorire una più completa raccolta del dato nonché la standardizzazione della gestione della donna HPV positiva ad un livello più ampio
	Implementare interventi di awareness della popolazione generale e campagne di comunicazione e informazione anche mediante strumenti digitali e maggiormente fruibili dai cittadini
	Favorire una maggior integrazione tra diverse figure specialistiche
	Accreditare, mediante corsi di formazione specifici, gli operatori sanitari sui percorsi di gestione delle patologie HPV-correlate
	Standardizzare i criteri di selezione chirurgica
	Implementare la raccolta di dati epidemiologici su indicatori di screening e favorire la raccolta di nuovi dati (ad es. incidenza lesioni preneoplastiche), utili anche al fine di valutare l'influenza dello screening opportunistico
	Rendere accessibili i referti di secondo livello

TABELLA 22. Azioni e strategie da implementare in Italia per il controllo e l'eliminazione dei tumori HPV-correlati²²

AMBITO	AZIONE/STRATEGIA
Trattamento	Applicare PDTA dedicati alla donna con lesioni della cervice uterina
	Monitorare i tempi di attesa per il trattamento delle lesioni cervicali da HPV
	Implementare la vaccinazione adiuvante post-trattamento
	Integrare e condividere i dati tra centri di screening di III livello e centri che fanno trattamento al di fuori
	Effettuare una survey dei centri regionali per il trattamento delle lesioni cervicali (ed HPV unit più in generale) dove sia possibile avvalersi di vaccinazione adiuvante con definizione di tempi e percorsi
	Implementare percorsi facilitati di prenotazione (ad es. costruzione di un sito h24 di sanità pubblica/dei centri di riferimento con lo scopo di informare, programmare, organizzare i percorsi dedicati secondo la gravità della patologia)
	Implementare l'interoperabilità dei dati (ad es. attraverso piattaforme informatiche MMG-specialisti)
	Favorire una maggiore integrazione professionale e l'accesso protetto e mediato del paziente ai centri specialistici
	Espandere i dati della rete nazionale dei registri tumori con la registrazione delle lesioni pre-neoplastiche, linkage all'anagrafe di prevenzione unica contenente i dati sulla storia vaccinale e di screening, e registrazione dei casi che effettuano test di screening in contesto opportunistico
Altre azioni per il controllo e l'eliminazione dei tumori HPV-correlati	Implementare interventi di educazione sanitaria sui tumori HPV-correlati
	Includere le strategie di eliminazione del tumore della cervice uterina e dei tumori HPV-correlati nell'ambito dei documenti programmatici nazionali (es. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale, Piano Oncologico Nazionale)
	Creare HPV Unit dedicate che coinvolgano diverse figure specialistiche esperte nelle patologie HPV-correlate (es. ginecologo, medico di sanità pubblica, proctologo, otorinolaringoiatra, andrologo, infettivologo, oncologo, radioterapista, psicologo, pediatra, medico di medicina generale, dermatologo ecc.)
	Predisporre un'anagrafe di prevenzione unica (o implementare l'interoperabilità tra anagrafe vaccinale e registri screening)
	Sviluppare un registro di malattia(e) ad hoc
	Realizzare ed implementare interventi di formazione dei professionisti sanitari coinvolti nella gestione delle malattie da HPV
	Standardizzare procedure per il ricorso appropriato all'HPV-DNA test nell'ambito dei tumori del distretto testa-collo, dei tumori anali e della infertilità di coppia
	Estendere la vaccinazione anti-HPV, previa produzione di ulteriori evidenze scientifiche a supporto e stesura di Linee Guida dedicate, ad altre popolazioni target come, ad esempio, i soggetti con lesioni pre-cancerose del distretto testa-collo.

Alla luce delle strategie internazionali ed europee descritte, sono necessarie azioni urgenti, a livello globale, per implementare e sostenere l'attuazione di interventi basati sull'evidenza (vaccinazione anti-HPV, screening del cancro cervicale, gestione della malattia precocemente diagnosticata) al fine di eliminare il cancro cervicale come problema di salute pubblica. Dovranno, inoltre, essere identificati modelli organizzativi innovativi orientati alla implementazione dei sistemi informatici e delle banche dati, unitamente a nuovi metodi di formazione e informazione per professionisti sanitari e cittadini.

Per eliminare il cancro cervicale i sistemi sanitari di tutto il mondo dovranno utilizzare tutti i mezzi a loro disposizione puntando, anche e soprattutto, sull'innovazione tecnologica a favore di interventi efficaci e *best practices* finalizzate ad una ulteriore riduzione, nel corso degli anni, dell'incidenza del cancro cervicale.

Saranno, quindi, le azioni e le politiche di ciascun Paese, oltre all'interazione e al confronto di gruppi multistakeholder, a svolgere un ruolo fondamentale nel raggiungimento dell'obiettivo globale di eliminazione del cancro cervicale e del controllo di tutti gli altri tumori HPV-correlati.

BIBLIOGRAFIA

1. Donahue KL, et al. Human papillomavirus vaccine initiation among 9-13-yearold in the United States. *Prev Med* 2015; 2:892898
2. ARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Human Papillomaviruses, vol. 64. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1995. Disponibile online: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol64/index.php>
3. CDC. Human Papillomavirus (HPV) and Cancer. Disponibile online: <http://www.cdc.gov/cancer/hpv/>
4. Giuliano A, Nyitray A, Kreimer AR, et al. Eurogin 2014 roadmap: differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. *Int J Cancer* 2015;136(12):2752-60.
5. Sastre-Garau X and Harle´ A. Pathology of HPVAssociated Head and Neck Carcinomas: Recent Data and Perspectives for the Development of Specific Tumor Markers. *Front. Oncol.* 2020; 10:528957.
6. Moleta L.; Girlichc, D.; Bonninc, R.A.; Proust, A.; Bouligand, J.; Bachelerie, F.; Hantz, S.; Deback, C. Identification by high-throughput sequencing of HPV variants and quasispecies that are untypeable by linear reverse blotting assay in cervical specimens. *Papillomavirus Research* 8 (2019) 100169
7. Acampora, A.; Grossi, A.; Barbara, A.; Colamesta, V.; Causio, F.A.; Calabrò, G.E.; Boccia, S. and de Waure, C. Increasing HPV Vaccination Uptake among Adolescents: A Systematic Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17, 7997
8. World Health Organization. Human Papilloma Virus (HPV) and cervical cancer. Disponibile online: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer). (Ultimo accesso: 2 luglio 2021)
9. Calabrò GE, Carini E, Favaretti C, Bonanni P. De Vincenzo R, Ghelardi A. et al. Report di approfondimento e valutazione, con metodologia HTA (Health Technology Assessment), della vaccinazione anti-HPV nelle donne trattate per lesioni HPV-correlate. *QJPH* - 2019, Volume 8, Number 7. Disponibile online: <https://www.ijph.it/pdf/2019-v8-n7.pdf>
10. Bonanni P, Boselli F, Cristoforoni P, Costa S, De Vincenzo R, Ghelardi A, Mariani L, Origoni M, Piccoli R, Stigliano CM, Viglino S. HPV: Evidenze e nuove prospettive. *Rivista di ostetricia ginecologia pratica e medicina perinatale.* 2016;31(1)
11. Money DM, Roy M, Scrivener J, Allen L, Brewer M, Bryson P, et al., Murphy KJ. Canadian consensus guidelines on human papillomavirus. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 2007;29(8), S1
12. Baussano I, Franceschi S, Gillio-Tos A, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, De Lillo M, Del Mistro A, De Marco L, Naldoni C, Pierotti P, Schincaglia P, Segnan N, Zorzi M, Giorgi-Rossi P, Ronco G. Difference in overall and age-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in Italy: evidence from NTCC trial. *BMC Infect Dis.* 2013 May 24; 13:238
13. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health.* 2020 Feb;8(2):e180-e190
14. Aiom-Airtum. I numeri del cancro in Italia. Edizione 2018. Disponibile online: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/10/2018_NumeriCancro-operatori.pdf
15. World Health Organization (WHO). Cervical cancer. Disponibile online: 424 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer> (Ultimo accesso: 2 luglio 2022)
16. Aiom-Airtum. I numeri del cancro in Italia. Edizione 2020. Disponibile online: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_Numeri_Cancro-operatori_web.pdf

17. F. S. Mennini, Gianluca Fabiano, G. Favato, P. Sciattella, P. Bonanni, C. Pinto, A. Marcellusi. Economic burden of HPV9-related diseases: a real-world cost analysis from Italy. *The European Journal of Health Economics*. March 2019
18. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine* 2012;30(Suppl 5):F12-23.
19. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, worldwide, both sexes, all ages. Disponibile online: <https://gco.iarc.fr/> (Ultimo accesso: 2 agosto 2022)
20. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Incidence, prevalence and mortality rates (World) in 2020. Disponibile online: <https://gco.iarc.fr/> (Ultimo accesso: 2 agosto 2022)
21. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. 2020. Disponibile online: <https://www.who.int/publications/item/9789240014107>
22. Calabrò GE, Riccardi MT, D'Ambrosio F, Castagna C, Sapienza M, Millevolte R et al. Call to action for HPV related cancers elimination: raccomandazioni e strategie da implementare a livello nazionale. *Quaderni dell'Italian Journal of Public Health*. 2022, Volume 11, Number 1. Disponibile online: <https://www.ijph.it/call-to-action-hpv-related-cancers-elimination-raccomandazioni-strategie-nazionale>
23. European Commission. Communication from the Commission to the European Parliament and the Council. Europe's Beating Cancer Plan. Feb 2021. Disponibile online: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-02/eu_cancer_plan_en_0.pdf.
24. 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 Aug 15;141(4):664-670.
25. Hartwig S, St Guily JL, Dominiak-Felden G, Alemany L, de Sanjosé S, Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. *Infectious Agents and Cancer* 2017;12:19
26. HPV Information Centre. Human Papillomavirus and Related Diseases Report. Europe. Version posted at www.hpvcentre.net on 17 June 2019. Disponibile online: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>
27. Arbyn M, Gultekin M, Morice P, Nieminen P, Cruickshank M, Poortmans P et al. The European response to the WHO call to eliminate cervical cancer as a public health problem. *Int J Cancer*. 2021;148(2):277-284
28. World Health Organization. "WHO releases new estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV". Disponibile online: <https://www.who.int/news/item/16-11-2020-who-releases-new-estimates-of-the-global-burden-of-cervical-cancer-associated-with-hiv>
29. Department of Health and Ageing. Immunise Australia program: human papillomavirus (HPV). February 14, 2013. Disponibile online: <http://www.health.gov.au/inter-net/immunise/publishing.nsf/Content/immunise-hpv>
30. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *J Infect Dis* 2012; 206: 1645-51;
31. Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, Drennan K, ChapPELL G, Saville AM. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med* 2013; 11: 227;
32. Brotherton JM, Malloy M, Budd AC, Saville M, Drennan KT, Gertig DM. Effectiveness of less than three doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical intraepithelial neoplasia when administered using a standard dose spacing schedule: observational cohort of young women in Australia. *Papillomavirus Research* 2015; 1: 59-72
33. Office of the Prime Minister of Australia. A new vaccine to strengthen the health of young Australians. Oct 8, 2017. Disponibile online: <http://parlinfo.aph.gov.au/parlInfo/search/display/display.w3p;query=id%3A%22media%2Fpressrel%2F5562151%22>
34. Brotherton JML, Tabrizi SN, Phillips S, et al. Looking beyond human papillomavirus (HPV) genotype 16 and 18: defining HPV genotype distribution in cervical cancers in Australia prior to vaccination. *Int J Cancer* 2017; 141: 1576-84
35. Simms KT, Laprise JF, Smith MA, et al. Cost-effectiveness of the next generation nonavalent human papillomavirus vaccine in the context of primary human papillomavirus screening in Australia: a comparative modelling analysis. *Lancet Public Health* 2016; 1: e66-75
36. Simms KT, Smith MA, Lew JB, Kitchener HC, Castle PE, Canfell K. Will cervical screening remain cost-effective in women offered the next generation nonavalent HPV vaccine? Results for four developed countries. *Int J Cancer* 2016; 139: 2771-80;
37. Pedersen K, Burger EA, Nygard M, Kristiansen IS, Kim JJ. Adapting cervical cancer screening for women vaccinated against human papillomavirus infections: the value of stratifying guidelines. *Eur J Cancer* 2018; 91: 68-75
38. Cancer Council Australia Cervical Cancer Screening Guidelines Working Party. National cervical screening program: guidelines for the management of screen-detected abnormalities, screening in specific populations and investigation of abnormal vaginal bleeding. Dec 4, 2017. Disponibile online: http://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Cervical_cancer/Screening
39. NHMRC Centre of Research Excellence in Cervical Cancer Control. Cervical Cancer Elimination Progress Report: Australia's progress towards the elimination of cervical cancer as a public health problem. 2021. Disponibile online: <https://www.cervicalcancercontrol.org.au/wp-content/uploads/2021/03/2021-C4-CRE-Elim-Report.pdf>
40. Canadian Network on HPV Prevention. Canada's role in Accelerating Global Elimination of Cervical Cancer. July 2019
41. Asempah, Eric. "Cervical Cancer Prevalence in sub-Saharan Africa and HPV Vaccination Policy: A Public Health Grand Challenge?." *J Cancer Immunol*. 2021. Vol 3 Issue 2:87-97
42. Ngcobo, Ntombene, et al. "Reflection: burden of cervical cancer in Sub-Saharan Africa and progress with HPV

- vaccination." *Current Opinion in Immunology* 71 (2021): 21-26.
43. ECCO, Eliminating HPV-Caused Cancers & Diseases in Europe, 2019 Dec <https://www.ecco-org.eu/Global/News/Latest-News/2019/12/NEWS-Headlines-from-the-ECO-event-on-HPV-caused-cancer-elimination>
 44. Baker P, Kelly D, Medeiros R, Morrissey M, Price R. Eliminating HPV-caused cancers in Europe: Achieving the possible. *Journal of Cancer Policy*. 2021; 28, 100280.
 45. Members of the Mission Board for Cancer; Pedro Pita Barros, Regina Beets-Tan, Christine Chomienne (co-Chair), Serban Ghiorghiu, Fiona Godfrey, Ruth Ladenstein, Marcis Leja, Tomi Mäkelä, Andres Metspalu, Martine Piccart, Walter Ricciardi (Chair), Konrad Rydzynski, Anne Lise Ryel, Bettina Ryll, Elisabete Weiderpass. Conquering cancer: mission possible. Report of the Mission Board for Cancer. September 2020. Disponibile online: https://ec.europa.eu/info/sites/default/files/research_and_innovation/funding/documents/ec_rtd_mission-board-report-cancer.pdf
 46. Prandi GM, Cocchio S, Fonzo M, Furlan P, Nicoletti M, Baldo V. Towards the elimination of cervical cancer: HPV epidemiology, real-world experiences and the potential impact of the 9-valent HPV vaccine. *European Journal of Gynaecological Oncology* 42.5 (2021): 1068-1078
 47. CDC. Epidemiology and Prevention of Vaccine –Preventable Diseases – Human Papillomavirus. Disponibile online: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/hpv.pdf>
 48. Guideline Group on Viral infection/disease. ESHRE guideline: medically assisted reproduction in patients with a viral infection/disease, *Human Reproduction Open*, Volume 2021, Issue 4, 2021. Disponibile online: <https://academic.oup.com/hropen/article/2021/4/hoab037/6409864>
 49. WHO/UNICEF. Progress and challenges with achieving universal immunization coverage 2020, 2020. Disponibile online: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/coverage/who-immuniz.pdf?sfvrsn=72fd7237_2&download=true (Ultimo accesso 29 agosto 2022)
 50. WHO. Existence of national HPV vaccination programme in the national immunization schedule. Disponibile online: <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/existence-of-national-hpv-vaccination-programme> (Ultimo accesso 29 agosto 2022)
 51. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Human Papillomavirus Infection: Recommended vaccinations. Disponibile online: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=38&SelectedCountryIdByDisease=-1> (Ultimo accesso 29 agosto 2022)
 52. Nguyen-Huu NH, Thilly N, Derrough T, Sdona E, Claudot F, Pulcini C, Agrinier N; HPV Policy working group. Human papillomavirus vaccination coverage, policies, and practical implementation across Europe. *Vaccine*. 2020 Feb 5;38(6):1315-1331. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.11.081.
 53. European Cancer Inequalities Registry. European Commission. HPV vaccinated girls. Disponibile online: <https://cancer-inequalities.jrc.ec.europa.eu/explore-indicators-by-country?ind=HPWAX&ft=TOTAL> (Ultimo accesso 29 agosto 2022)
 54. Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2017-2019. Disponibile online: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf
 55. Ministero della Salute. HPV, i dati nazionali al 2020 sulle coperture vaccinali. Disponibile online: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_27_1_5_file.pdf (Ultimo accesso 29 agosto 2022)
 56. Epicentro- ISS. Le vaccinazioni in Italia. Coperture Vaccinali per HPV. Disponibile online: https://www.epicentro.iss.it/vaccini/dati_Ita#hpv (Ultimo accesso 29 agosto 2022)
 57. Mennini FS, Silenzi A, Marcellusi A, Conversano M, Siddu A, Rezza G. HPV Vaccination during the COVID-19 Pandemic in Italy: Opportunity Loss or Incremental Cost. *Vaccines* (Basel). 2022 Jul 16;10(7):1133. doi: 10.3390/vaccines10071133.
 58. Ministero della Salute. Piano Nazionale di Prevenzione (PNP) 2014-2018. Disponibile online: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2285_allegato.pdf
 59. Osservatorio Nazionale Screening. Disponibile al sito: <https://www.osservatorionazionale screening.it/content/lo-screening-cervicale>.
 60. Ministero della Salute. Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025. Disponibile online: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_5029_0_file.pdf
 61. Paola Mantellini, Patrizia Falini, Giuseppe Gorini, Francesca Battisti, Priscilla Sassoli de Bianchi, Paola Armaroli, Jessica Battagello, Paolo Giorgi Rossi, Pamela Giubilato, Carlo Senore, Leonardo Ventura, Manuel Zorzi, Martina Rossi e Marco Zappa. Rapporto sui ritardi accumulati dai programmi di screening Italiani in seguito alla pandemia da Covid 19. Terzo Rapporto aggiornato al 31 Dicembre 2020. Disponibile online: https://www.osservatorionazionale screening.it/sites/default/files/allegati/Rapporto%20ripartenza-12_20.pdf
 62. Istituto Superiore di sanità. La pandemia COVID-19 e la riduzione o sospensione delle attività vaccinali a livello globale. Disponibile online: <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/covid-19-riduzione-attivita-vaccinale> (Ultimo accesso: 2 luglio 2021)
 63. A. Acampora, A. Grossi, A. Barbara, A. Causio, G.E. Calabrò, A. Cicchetti, C. de Waure. Strategies to achieve HPV-related disease control in Italy: results from an integrative approach. *Epidemiology Biostatistics and Public Health* - 2019, Volume 16, Number 3)
 64. Anna Acampora, Adriano Grossi, Andrea Barbara, Vittoria Colamesta, Francesco Andrea Causio, Giovanna Elisa Calabrò, Stefania Boccia, Chiara de Waure. Increasing HPV Vaccination Uptake among Adolescents: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Oct 30;17(21):7997.
 65. Michele Basile, Paolo Bonanni, Giovanna Elisa Calabrò, Elettra Carini, Americo Cicchetti, Michele Conversano, Rosa De Vincenzo, Carlo Favaretti, Alessandro Ghelardi, Silvio Tafuri. Report di approfondimento e valutazione, con metodologia HTA (Health Technology Assessment), della vaccinazione anti-HPV nelle donne trattate per lesioni HPV-correlate. *QIJP* - 2019, Volume 8, Number 7

4.4 Gli screening oncologici in era Covid-19. La diffusione degli screening oncologici in Italia: andamento nel periodo 2018-2021

Paola Mantellini^{1,2}, Maria Masocco³, Giuliano Carrozzi⁴, Letizia Sampaolo⁴, Patrizia Falini¹, Giuseppe Gorini¹, Paola Armaroli⁵, Pamela Giubilato⁵, Manuel Zorzi⁶, Claudio Barbiellini Amidei⁶, Marco Zappa²

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

²Osservatorio Nazionale Screening (ONS), ISPRO Firenze

³Coordinamento nazionale PASSI e PASSI d'Argento, Istituto Superiore di Sanità

⁴Unità di Epidemiologia, Azienda USL Modena

⁵Centro Prevenzione Oncologica (CPO) Piemonte Città della Salute e della Scienza, Torino

⁶Registro Tumori del Veneto, Azienda Zero Padova

Introduzione

I programmi di screening oncologico sono compresi tra i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA-DPCM 12 Gennaio 2017) e la loro attività viene monitorata attraverso una serie di analisi effettuate dall'Osservatorio Nazionale Screening (ONS)¹ e dalla sorveglianza PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia)². L'ONS è un network di coordinamenti regionali che funge da organo tecnico di supporto al Ministero della Salute e alle Regioni ed è deputato al monitoraggio dell'andamento dei programmi di screening e al conferimento degli indicatori di adempimento dei LEA e del Nuovo Sistema di Garanzia. Il monitoraggio dei programmi di screening si avvale della raccolta, da parte delle regioni, dei dati utili per il calcolo degli indicatori; tali dati vengono quindi elaborati e analizzati da un nucleo di valutazione ad hoc. PASSI è una sorveglianza in sanità pubblica che raccoglie, in continuo e attraverso indagini campionarie, informazioni dalla popolazione italiana adulta (18-69 anni) sugli stili di vita e fattori di rischio comportamentali connessi all'insorgenza delle malattie croniche non trasmissibili e sul grado di conoscenza e adesione ai programmi di intervento che il Paese sta realizzando per la loro prevenzione. Tra le varie analisi vi è anche la valutazione della aderenza ai programmi di screening oncologico organizzato. Gli screening oncologici per il tumore della mammella, della cervice uterina e del colon-retto sono rivolti a tutti i cittadini residenti sul territorio italiano e rispettivamente alle donne di età compresa tra 50 e 69 anni (mammografia offerta ogni 2 anni), a quelle tra 25 e 64 anni (Pap test offerto ogni tre anni tra i 25 ed i 30/35 anni e HPV test offerto ogni cinque anni alle donne di età compresa tra i 30/35 ed i 64 anni), a uomini e a donne di età compresa tra 50 e 69 anni (test per la ricerca del sangue occulto ogni due anni o rettosigmoidoscopia offerta una volta nella vita offerta a soggetti di 58-60 anni di età).

L'andamento dei programmi di screening viene descritto presentando i dati di un arco temporale di 4 anni, in modo da fornire un quadro che include sia la fase pre-pandemica relativa al 2018-2019 che quella pandemica relativa al 2020-2021. Inoltre la presentazione è affrontata secondo due prospettive complementari: quella di chi vi opera tutti i giorni (dati quantitativi ONS) e quella della popolazione (interviste PASSI).

I dati dell'Osservatorio Nazionale Screening

In questo capitolo si riporta l'andamento quadriennale dell'indicatore di copertura del Nuovo Sistema di Garanzia (NSG) – Prevenzione Collettiva e Sanità Pubblica (Indicatori Sottoinsieme Core) per lo screening mammografico, coloretale e cervicale. L'indicatore di copertura NSG dello screening esprime la proporzione di utenti che

hanno effettuato il test di screening sul totale della popolazione bersaglio avente diritto (popolazione di riferimento: ISTAT) per ogni specifico anno di osservazione. Questo indicatore esprime da una parte la capacità di offerta del programma e dall'altra la propensione dei cittadini a partecipare.

Screening mammografico – Periodo 2018-2021

Nella Figura 35 sono riportati i valori dell'indicatore per il periodo 2018-2021, per macro area geografica (Nord, Centro, Sud e Isole) e complessivi per l'Italia. Il valore medio italiano, che nel 2020 si era attestato al 30%, nel 2021 ritorna in linea (46,3%) con i valori di copertura del periodo 2018-2019. Come si evince dalla Figura 35 i livelli di copertura sono differenti tra le macro aree, con un evidente gradiente Nord-Sud. Al Nord i valori di copertura, stabili intorno al 61% nel biennio 2018-2019, si sono ridotti drasticamente al 40% nel 2020 per poi ritornare, nel 2021, ai valori pre-pandemici. I valori di copertura della macro area Centro nel periodo 2018-2019 si attestavano intorno al 50%, per ridursi al 38% nel 2020 e riposizionarsi quindi intorno al 48% nel 2021. I valori di copertura nell'area Sud e Isole sono sempre stati decisamente inferiori alle altre due aree (intorno al 20-21%), con un sensibile peggioramento nel 2020 (12%) e un recupero al 23,2% nel 2021. Come noto, nel 2020 in tutte e tre le macro aree si è osservato una importante contrazione dei volumi di attività dello screening mammografico, motivata sia da una ridotta offerta da parte dei programmi sia da una ridotta propensione alla partecipazione da parte delle donne. Elemento di estrema positività è la capacità di resilienza dei programmi di tutte le macro aree, con un sostanziale ritorno ai valori di copertura pre-pandemici, ma è bene segnalare che all'interno di ogni singola macro-area ci sono regioni con maggiore capacità di ripresa ed altre in evidente difficoltà anche nel 2021. È infatti importante essere consapevoli che solo alcune regioni hanno recuperato completamente il ritardo, mentre la maggior parte sono riuscite a prendere in carico, entro la fine del 2021, tutta la popolazione che doveva essere invitata nel 2020, con uno slittamento al 2022 di una quota parte di donne che doveva essere invitata nel 2021. Scendendo più in dettaglio, performance molto buone, al di sopra del 60%, si sono registrate solo in alcune regioni e precisamente in Emilia Romagna, PA di Bolzano e di Trento, Veneto, Umbria e Toscana. Ad ogni modo, al di là dell'impatto indotto dalla pandemia, i dati confermano che in ambito di screening mammografico le disuguaglianze nell'offerta sono forti e sono profonde le differenze di attenzione al proprio stato di salute.

Screening coloretale – Periodo 2018-2021

Il livello di copertura dello screening coloretale è decisamente inferiore ai valori registrati per lo screening mammografico, sia per macro area geografica che complessivamente per l'Italia. In epoca pre-pandemica, il valore complessivo si attestava intorno al 30%, per ridursi al 17% nel 2020 e risalire al 30% nel 2021. L'andamento per macro area è analogo allo screening mammografico, con forti disomogeneità tra macro aree: i maggiori livelli di copertura si registrano al Nord e i più bassi al Sud e Isole; per tutte e tre le macro aree vi è stato un vistoso peggioramento nel 2020. Analizzando il Nord nel biennio 2018-2019 l'indicatore di copertura si collocava intorno al 43-42%, calava al 24% nel 2020 con un recupero e addirittura un lieve miglioramento

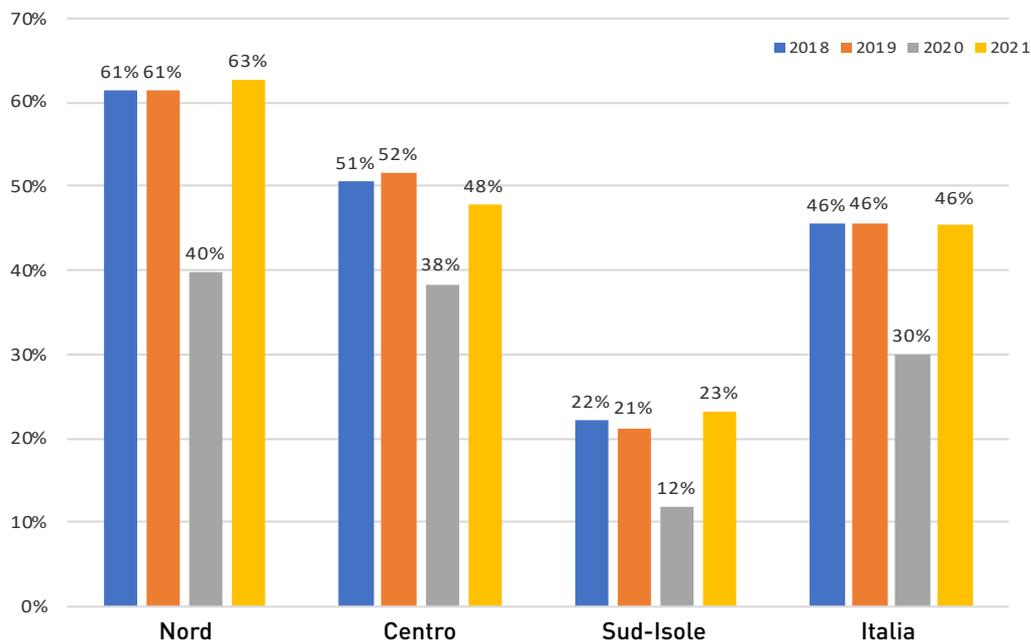


FIGURA 35. Indicatore di copertura NSG dello screening mammografico

Proporzione di donne che hanno effettuato la mammografia di screening sul totale della popolazione avente diritto, per macro area geografica e complessiva. Periodo 2018-2021

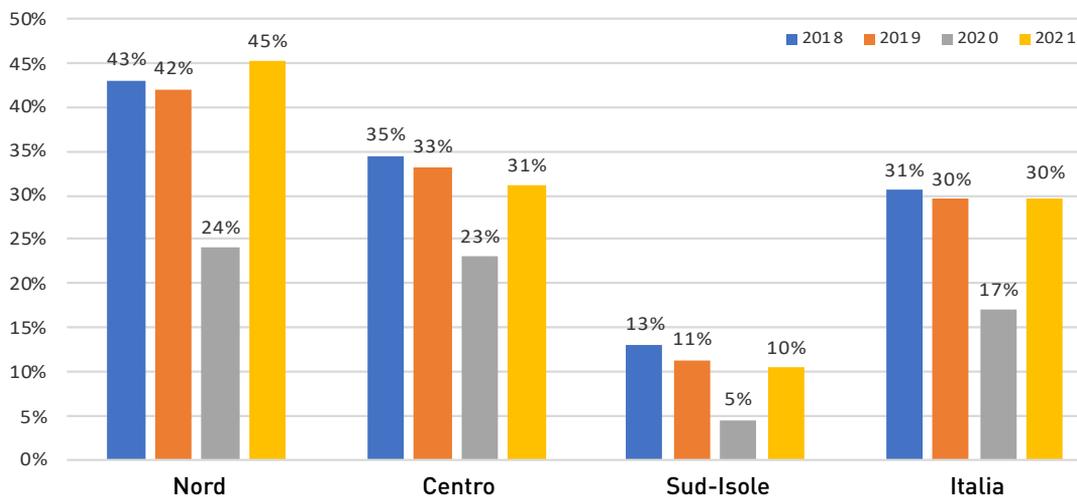


FIGURA 36. Indicatore di copertura NSG dello screening coloretale

Proporzione di uomini e donne che hanno effettuato un test di screening (ricerca del sangue occulto fecale o rettoscopia) sul totale della popolazione avente diritto, per macro area geografica e complessiva. Periodo 2018-2021

(45%) rispetto alla fase pre-pandemica nel 2021. Al Centro il livello di copertura pre-pandemico era intorno al 34-33% e calava di 10 punti percentuali nel 2020, mentre nel 2021 si è osservato un recupero che non ha raggiunto però il livello pre-pandemico. Al Sud e Isole, nel 2018-2019, si partiva già fortemente svantaggiati con livelli di copertura molto bassi, non superando il 13%; nel 2020 si è registrato un valore del 4,5% e nel 2021 vi è stato un recupero, fino al 10,4%. Se si analizza il periodo 2020-2021 complessivamente si osserva una ripresa più forte al Nord, grazie in particolare ad alcune regioni come l'Emilia Romagna (73,6%), il Veneto (67,7%) e la PA di Trento (62,5%). Come per lo screening mammografico, solo pochissime regioni hanno recuperato completamente il ritardo, qualcun'altra è invece riuscita a prendere in carico, entro la fine del 2021, tutta la popolazione che doveva essere invitata nel 2020, con uno slittamento dell'invito al 2022 di una quota parte di utenti che doveva essere invitata nel 2021. Vi sono anche diverse regioni che non sono riuscite in alcun modo a recuperare i ritardi. È bene precisare che già in epoca pre-pandemica i livelli di copertura di questo screening non erano adeguati, in parte perché alcune regioni, specialmente al Sud, non avevano ancora implementato in maniera sistematica questo intervento sul proprio territorio. Al di là della ridotta offerta in alcuni territori, pesa su questo screening anche la scarsa partecipazione della popolazione che, anche nelle regioni in cui il programma di screening è a regime da tempo, ha più di rado raggiunto i valori osservati nello screening mammografico.

Screening cervicale – Periodo 2018-2021

Lo screening cervicale mostra un andamento un po' diverso rispetto agli altri due screening, con valori complessivi pre-pandemici intorno al 38-39%, un calo al 23% nel 2020 e un livello di copertura del 35% nel 2021. Per la corretta lettura di questi dati è bene tenere presente che la prevenzione del tumore del collo dell'utero riconosce una componente opportunistica molto rilevante e questo rende ragione dei valori di copertura registrati in fase pre-pandemica. Se analizziamo i dati per macro area, osserviamo che in epoca pre-pandemica nel Nord e Centro i valori dell'indicatore di copertura erano molto simili, ponendosi a seconda dell'area e dell'anno tra il 44% e il 48%. La motivazione è in parte attribuibile al fatto che in quel periodo lo screening cervicale non era implementato nella maggior parte dei territori della Regione Lombardia. Nel 2020 entrambe le aree hanno registrato una riduzione della copertura che è stata decisamente più marcata per il Nord (25%) e meno per il Centro (38%) e con una ripresa nel 2021 al 41% al Nord e al 44% al Centro. Come per lo screening mammografico e coloretale, Sud e Isole esprimono valori inferiori anche se è bene sottolineare che negli anni precedenti la pandemia si è comunque osservato un progressivo miglioramento raggiungendo, nel 2019, il 26% di copertura. Purtroppo nel 2020 la copertura si è ridotta di 13 punti percentuali per poi recuperare nel 2021, attestandosi al 22%. Anche per lo screening cervicale valgono le considerazioni precedentemente riportate per gli altri due programmi: un evidente divario Nord - Sud già prima della pandemia, una riduzione importante nel 2020 e una ripresa seppur parziale nel 2021. In questo ultimo anno ci sono state senz'altro regioni particolarmente virtuose ed in particolare Emilia Romagna, Friuli Venezia Giulia, PA di Trento, Toscana, Umbria e Veneto sono state in grado di garantire livelli di copertura superiori al 60%.

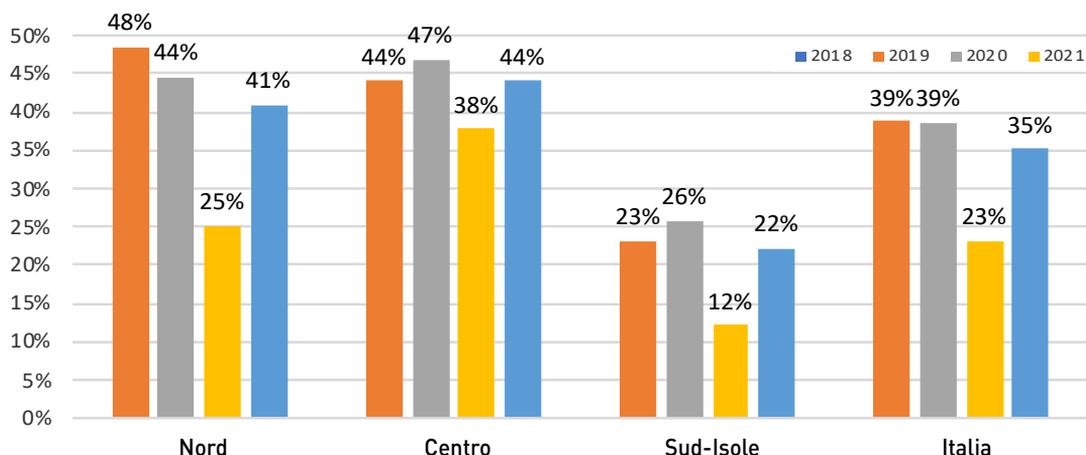


FIGURA 37. Indicatore di copertura NSG dello screening cervicale

Proporzione di donne che hanno effettuato un test di screening (Pap test o HPV test) sul totale della popolazione avente diritto, per macro area geografica e complessiva. Periodo 2018-2021.

I dati PASSI

PASSI informa sulla copertura ai test di screening nella popolazione target, comprensiva sia della quota di esami eseguiti all'interno dei programmi di screening organizzati o di altre offerte gratuite delle ASL¹ sia di quella effettuata al di fuori (proxy di screening spontaneo).

In Italia^{II} nel periodo 2018-2021 il 79% delle donne 25-64enni intervistate ha dichiarato di aver eseguito un Pap test o un test dell'HPV a scopo preventivo, entro i tempi raccomandati (ovvero nei tre o cinque anni precedenti l'intervista e in assenza di segni o sintomi): il 49% lo ha eseguito all'interno dei programmi di screening mentre il 30% lo ha effettuato al di fuori.

Il 73% delle donne 50-69enni intervistate ha dichiarato di aver eseguito una mammografia preventiva (ovvero nei due anni precedenti l'intervista e in assenza di segni o sintomi): 54% all'interno dei programmi di screening e 19% al di fuori.

Il 47% delle persone 50-69enni intervistate ha dichiarato di aver eseguito a scopo preventivo (in assenza di segni e sintomi) un esame per la diagnosi precoce dei tumori del colon retto (sangue occulto entro gli ultimi 2 anni e/o colonscopia o sigmoidoscopia entro gli ultimi 5 anni^{III}): 39% all'interno dei programmi di screening e 8% al di fuori.

La copertura ai test di screening raggiunge valori elevati al Nord e al Centro, mentre è più bassa al Sud, sia per quella complessiva sia per quella effettuata all'interno dei programmi.

^ILa stima della copertura dentro e fuori dai programmi di screening organizzati è stata effettuata mediante un indicatore *proxy* sull'aver pagato o meno l'esame. Per pagamento si intende sia quello relativo al costo completo dell'esame che quello del solo ticket. L'utilizzo di questo indicatore può comportare una leggera sovrastima della copertura effettuata all'interno dei programmi principalmente per tre motivi: 1) alcune donne effettuano il test gratuitamente anche al di fuori dei programmi di screening organizzati (ad esempio in base all'articolo 85 della legge 338/2000 - finanziaria 2001); 2) alcune donne non ricordano esattamente la data di esecuzione (effetto telescopico); 3) le rispondenti all'intervista effettuano probabilmente il test in percentuale maggiore rispetto alle non rispondenti.

^{II}Italia: pool complessivo di regioni partecipanti dal 2008 al 2021

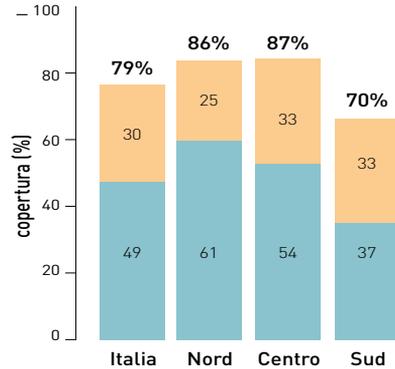
^{III}Il dato relativo al Piemonte viene calcolato con un apposito algoritmo che tiene conto delle diverse modalità di organizzazione dello screening (rettosigmoidoscopia a 58 anni o in alternativa ricerca del sangue occulto ogni due anni nella fascia 59-69 anni).

PASSI, essendo retrospettivo, indaga, a seconda del test, gli esami effettuati nei due, tre o cinque anni precedenti l'intervista e, quindi, fotografa solo parzialmente la riduzione della copertura, dovuta direttamente o indirettamente alla pandemia da SARS-CoV-2. Tuttavia, pur con questo limite, mostra come si sia interrotto dal 2020 il progressivo aumento della copertura che si andava registrando negli anni precedenti.

A. Test preventivo per tumore della cervice uterina (eseguito nei tre o cinque anni precedenti l'intervista). Donne 25-64enni.

■ Dentro progr. screening
■ Fuori progr. screening

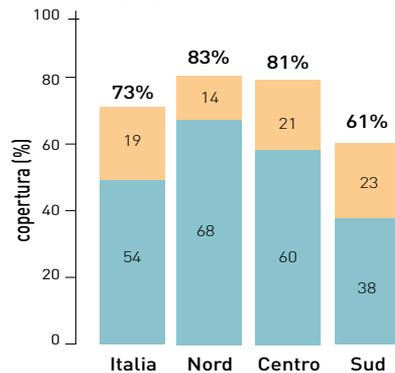
Differenze geografiche. PASSI 2018-2021



B. Test preventivo per il tumore della mammella (eseguito nei due anni precedenti l'intervista). Donne 50-69enni

■ Dentro progr. screening
■ Fuori progr. screening

Differenze geografiche. PASSI 2018-2021

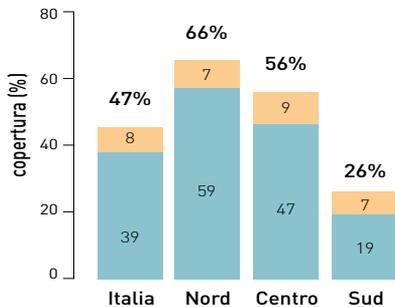


C. Test preventivo per il tumore del colon-retto (eseguito nei tempi raccomandati*). Uomini e Donne 50-69enni.

* Il dato relativo al Piemonte viene calcolato con un algoritmo apposito che tiene conto delle diverse modalità di organizzazione dello screening (rettosigmoidoscopia a 58 anni o in alternativa ricerca del sangue occulto ogni due anni nella fascia 59-69 anni).

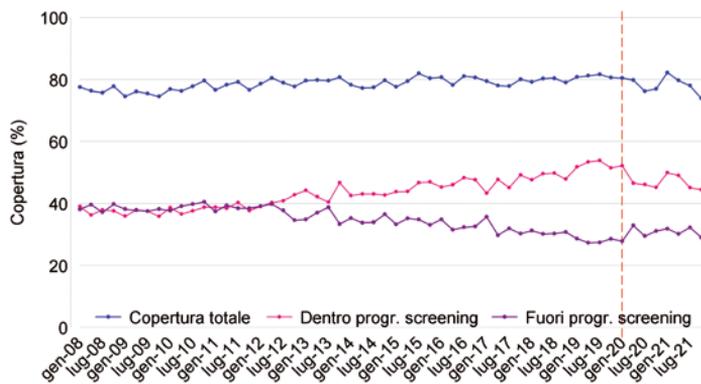
■ Dentro progr. screening
■ Fuori progr. screening

Differenze geografiche. PASSI 2018-2021

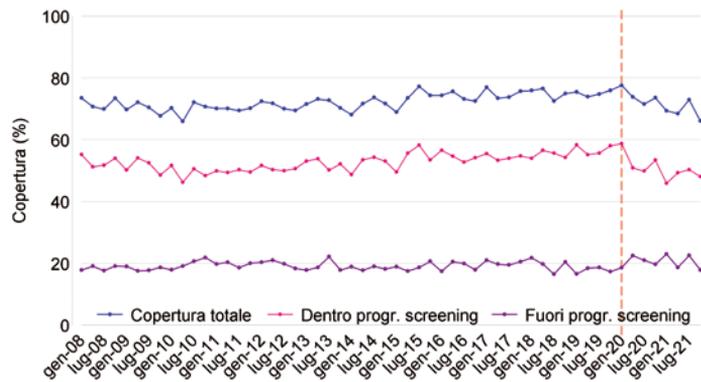


Più in dettaglio, dal 2020 la copertura all'interno dei programmi di screening è risultata in diminuzione, mentre è rimasta sostanzialmente costante la quota al di fuori dei programmi; quest'ultima non riesce dunque a compensare la riduzione della prima. Di conseguenza per tutti gli screening si è interrotta l'apertura della forbice della copertura dentro e fuori i programmi organizzati (Fig. 38).

A. Trend temporali. PASSI 2008-2021



B. Trend temporali. PASSI 2008-2021



C. Trend temporali. PASSI 2008-2021

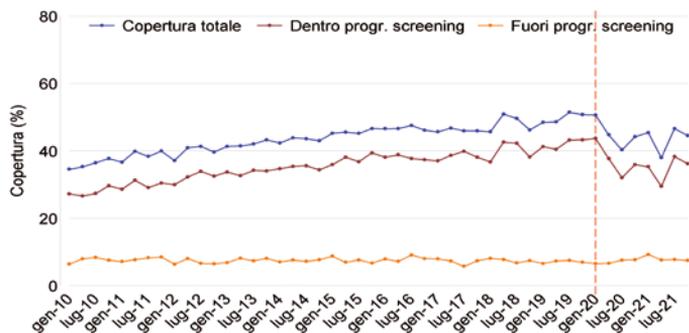


FIGURA 38. Copertura della popolazione target ai test preventivi per la diagnosi precoce del tumore della cervice uterina (A), della mammella (B) e del colon-retto (C), nei tempi e modi raccomandati, dentro e fuori i programmi organizzati. Differenze geografiche e trend temporali. PASSI 2008-2021

* Il dato relativo al Piemonte viene calcolato con un algoritmo apposito che tiene conto delle diverse modalità di organizzazione dello screening (rettosigmoidoscopia a 58 anni o in alternativa ricerca del sangue occulto ogni due anni nella fascia 59-69 anni).

Conclusioni

I dati presentati ci consegnano una Italia a due se non a tre velocità, ma anche con notevoli capacità di rispondere alle emergenze. Senz'altro in epoca pre-pandemica vi era una maggiore sofferenza nella macro-area Sud e Isole anche se, almeno per lo screening mammografico e cervicale, nel triennio precedente la pandemia si era osservato un progressivo miglioramento nella capacità di offerta dei servizi. In realtà i valori di copertura pre-pandemici non ottimali che si registravano in questa area erano anche osservati in alcune, seppur limitate, aree del Centro e del Nord. In sintesi, si registravano fragilità certamente dovute a difficoltà di implementazione dell'offerta, in particolare nelle regioni in piano di rientro, ma anche ad una allocazione non adeguata delle risorse sia dal punto di vista meramente numerico che qualitativo (in particolare scarsa competenza organizzativo-manageriale).

Poi è arrivata la pandemia. Nei mesi di marzo e aprile 2020 ci si è trovati a fermare un treno in corsa, per poi a maggio 2020 riprendere le attività con modalità e tempistiche completamente stravolte. Non solo ci si è dovuti confrontare con nuove modalità organizzative, ma lo si è spesso fatto dovendo rinunciare, ad esempio, a quota parte del personale dedicato allo screening che è stato indirizzato a supporto della emergenza Covid o convertendo i laboratori diagnostici a totale supporto per la processazione di tamponi per la diagnosi di SARS-CoV-2. Anche l'associazionismo no profit che tanto è di aiuto allo screening ed in particolare a quello del colonretto è venuto spesso a mancare. Per contro in alcune realtà è stato possibile ampliare la disponibilità di ambulatori sia in termini di sedute che di orari attraverso l'istituto della produttività aggiuntiva oppure ricorrendo a servizi esterni. In sostanza, la maggior parte dei programmi di screening è stata ferma, ma l'emergenza pandemica ha messo in risalto ancora di più le fragilità che già erano evidenti in epoca pre-pandemica ed è proprio di questo di cui bisogna tenere conto. L'obiettivo dei programmi di screening non è infatti recuperare i ritardi indotti dalla pandemia, ma ottenere livelli di copertura ottimali che in alcune aree del Paese e per alcuni programmi di screening non si sono raggiunti nemmeno prima della pandemia. Perché più i livelli di copertura saranno elevati, maggiore sarà la nostra capacità di fare diagnosi precoce. A nostro supporto abbiamo senz'altro alcuni capisaldi quali il Piano Nazionale di Prevenzione 2020-2025 e molto si conta sul Piano Oncologico Nazionale in fase di definitiva approvazione. E volendo poi anche i finanziamenti previsti dal PNRR. Ma perché questi elementi a supporto siano davvero utili è necessario che ci sia prima di tutto una volontà nazionale e regionale precisa che sancisca che i programmi di screening non sono attività di sanità pubblica sacrificabili a fronte di una qualsiasi altra esigenza sanitaria, emergenziale e non.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

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

4.5 Le nuove diagnosi di tumori in Italia nel 2022: stime della Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro

Diego Serraino¹, Luigino Dal Maso¹, Carlo La Vecchia², Salvatore Vaccarella³

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

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

³Section of Cancer Surveillance, International Agency for Research on Cancer, Lyon 69372, France – vaccarellas@iarc.fr

Introduzione

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

La pandemia da COVID-19 ha ovviamente aumentato le difficoltà di produrre stime sulle future incidenze dei tumori, con numerosi cambiamenti nella pratica medica dovuti ai tentativi di arginare la pandemia. Come ampiamente descritto nel capitolo 2.1, anche la raccolta dati presso molti registri tumori di popolazione ha subito rallentamenti e disfunzioni, e soltanto pochi registri hanno potuto aggiornare i dati delle nuove incidenze neoplastiche al 2020. In Nord Europa, le nuove diagnosi di tumore sono diminuite dal 28% al 31% nel primo semestre del 2020 (in confronto allo stesso periodo del 2017-2019), mentre nel secondo semestre il numero di nuove diagnosi è risalito al livello degli anni precedenti². Nel Regno Unito, nel 2020 una diminuzione nel numero di nuove diagnosi (in confronto al 2019) è stato documentato per il tumore della mammella (dal 24% al 14%), del colon-retto (dal 21% al 19%) e del polmone (dal 10% all'8%)³. In Italia, una diminuzione dal 19% al 37% nel numero delle nuove diagnosi oncologiche di alcune sedi tumorali nel 2020 in confronto al 2019 è stata osservata in Lombardia attraverso l'analisi delle schede di dimissione ospedaliere. La diminuzione delle dimissioni oncologiche era particolarmente marcata nelle persone di 74 o più anni⁴. Nel 2020, nella provincia di Reggio Emilia il locale registro tumori ha documentato quasi 700 nuove diagnosi in meno di tumore (-14,2%) rispetto al 2019⁵.

Nel contesto di incertezza epidemiologica che riguarda l'evoluzione della incidenza oncologica a seguito della pandemia da COVID-19, questo contributo intende illustrare e commentare le stime sull'incidenza dei tumori in Italia nei prossimi anni prodotte dalla Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) con focus sul 2022 e periodo 2020-2025.

Metodi

Le stime presentate sono state ottenute dal progetto “Global Cancer Observatory (GLOBOCAN)” dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro/Organizzazione

Mondiale di Sanità (IARC/WHO)⁶. La base per le proiezioni di incidenza è costituita dalle stime di incidenza di 36 tipi specifici di tumore e per il totale di tutte le sedi tumorali in 185 Paesi o territori del mondo nel 2020, per sesso e fascia d'età. La sezione Cancer Tomorrow del Global Cancer Observatory fornisce strumenti e proiezioni dei dati di incidenza e mortalità future per un determinato Paese o Regione a partire dalle stime del 2020 fino al 2040.

Di seguito è riportata una sintesi delle fasi utilizzate per generare le stime di incidenza. I metodi di stima sono specifici per ogni Paese e la qualità delle stime nazionali dipende dalla copertura, dall'accuratezza e dalla tempestività dei dati di incidenza in un determinato Paese. I metodi utilizzati per stimare i tassi di incidenza dei tumori specifici per sesso ed età in un determinato Paese sono basati sui tassi di incidenza nazionali osservati (i registri presenti in Italia) che sono stati proiettati al 2020.

Il numero previsto di nuovi casi di cancro in Italia dal 2025 al 2040 è stato calcolato moltiplicando i tassi di incidenza specifici per età stimati per il 2020 per la corrispondente popolazione prevista per il periodo dal 2025 al 2040. Le stime della popolazione sono state estratte da: United Nations, World Population Prospects, revisione 2019. (<https://population.un.org/wpp/>)

La stima del numero di nuovi casi di tumore nel 2022 in Italia, separatamente in uomini e donne e per le principali sedi neoplastiche, è stata effettuata partendo dalle stime puntuali IARC per gli anni 2020 e 2025 assumendo un andamento lineare in tale periodo.

Come per tutte le stime, le previsioni sul cancro per gli anni futuri si basano su ipotesi¹. In questo caso, è stato assunto che i tassi nazionali, stimati nel 2020, non cambino nel periodo di previsione e che le proiezioni della popolazione nazionale siano corrette per gli anni "futuri". Come osservato in CANCER TODAY, la qualità e la copertura dei dati sul cancro a livello mondiale (e in Italia in particolare) rimangono limitate. L'approccio della IARC non è solo quello di valutare, compilare e utilizzare in queste stime i dati dei registri dei tumori che collaborano con l'Agenzia, ma anche di collaborare con il personale nazionale per migliorare la qualità dei dati locali, la copertura dei registri e la capacità analitica.

Risultati

Tra il 2020 e il 2040, secondo le stime prodotte dalla IARC il numero assoluto annuo di nuove diagnosi oncologiche in Italia aumenterà, in media dell'1,3% per anno negli uomini e dello 0,6% per anno nelle donne (Fig. 39) Questo aumento annuo del numero assoluto di tumori riguarderà, sempre in base alle stime della IARC per l'Italia per il 2020-2040, anche i tumori più frequenti, quale il tumore della mammella nelle donne (+0,2% per anno), il tumore della prostata negli uomini (+1,0% per anno) e il tumore del polmone in entrambi i sessi (+1,3% per anno) (Fig. 40a, 40b, 40c).

Per il periodo 2020-2025, la IARC stima che, in Italia, il numero complessivo di nuove diagnosi di tumori (esclusi i tumori della cute non melanoma) passi, negli uomini, da 199.500 a 213.800 e nelle donne cresca da 183.200 a 189.500 (Tab. 23). In base a tali stime, il numero previsto di nuove diagnosi di tutti i tumori maligni (esclusi i tumori della cute non melanoma) nel 2022 in Italia risulta di 390.700: 205.000 negli uomini e 185.700 nelle donne.

Relativamente al numero di nuove diagnosi per le sedi neoplastiche più frequenti, la IARC stima che negli uomini italiani nel 2022 verranno diagnosticati 40.500 nuovi tumori della prostata, che continua a essere il tumore maschile più frequente, il 19,8% di tutti i tumori maschili. Il tumore del polmone con 29.300 nuovi casi (14,3% dei tumori maschili) rappresenta il secondo tumore più frequente negli uomini italiani nel 2022, seguito da 26.000 tumori del colon retto (12,7% dei tumori maschili) e da 23.300 tumori della vescica (11,4% dei tumori maschili). Ben distanziati per numero assoluto di nuove diagnosi stimate per l'anno 2022 (ciascuno rappresentando meno del 5% di tutti i tumori maschili) seguono il tumore dello stomaco (8.800 casi), del fegato (8.100 casi), i linfomi non-Hodgkin (8.100 casi), del rene (7.800 casi), i melanomi (7.000 casi), e i tumori del pancreas (6.600 casi) (Tab. 23).

Nelle donne italiane, nel 2022 verranno diagnosticati 55.700 nuovi tumori della mammella, che continua a essere di gran lunga il tumore femminile più frequente, rappresentando il 30,0% di tutti i tumori nelle donne. Il tumore del colon retto con 22.100 nuovi casi (11,9% dei tumori femminili) rappresenta il secondo tumore più frequente nelle donne italiane nel 2022, seguito da 14.600 nuovi casi di tumore del polmone (7,9% dei tumori femminili nel 2022) e da 10.200 tumori dell'endometrio (5,5% dei tumori femminili). Ben distanziati per numero assoluto di nuove diagnosi stimate per l'anno 2022 (ciascuno rappresentando meno del 5% di tutti i tumori) seguono il tumore della tiroide (8.700 casi), del pancreas (7.900 casi), i linfomi non-Hodgkin (6.300 casi), i tumori dello stomaco e della vescica (5.900 casi per entrambe le patologie), e i melanomi (5.700 casi) (Tab. 23).

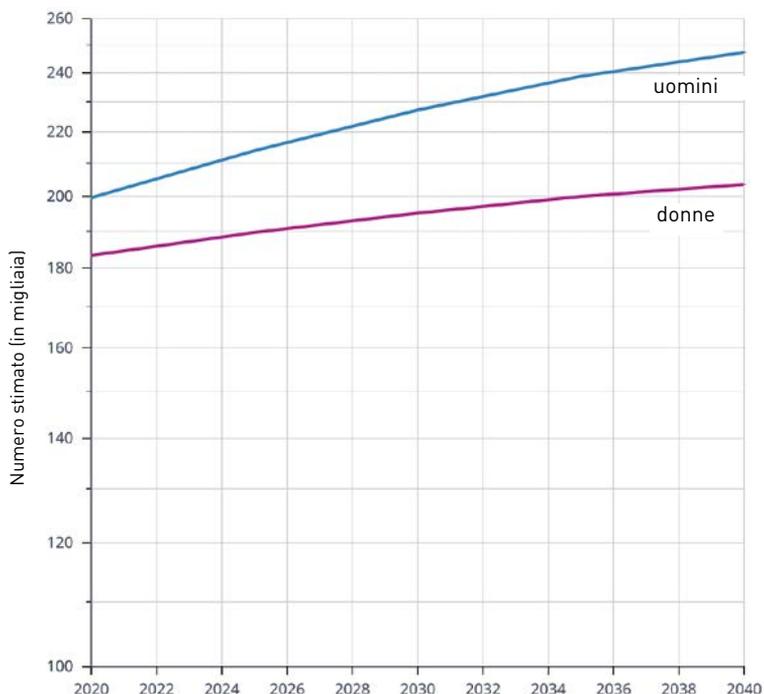


FIGURA 39. Stima dei nuovi casi in Italia dal 2020 al 2040, uomini e donne, età 0-85+. Tutti i tumori escluso cancro della pelle non melanoma

Fonte Cancer tomorrow
- IARC

Commento

Erano 376.600 (194.700 negli uomini e 181.900 nelle donne) i nuovi casi di tumori stimati per il 2020 in Italia sulla base dei dati raccolti dai registri tumori italiani e pubblicati su “I Numeri del cancro in Italia: 2020” (pag.12). Una stima sostanzialmente sovrapponibile a quella prodotta dalla IARC per il 2020 qui illustrata e che ha rappresentato il punto di partenza per il calcolo del numero di nuove diagnosi oncologiche in Italia nel 2022.

L'aumento a 390.700 del numero assoluto dei casi di tumore in Italia nel 2022 se da una parte rappresenta la continuazione di un andamento crescente del numero di

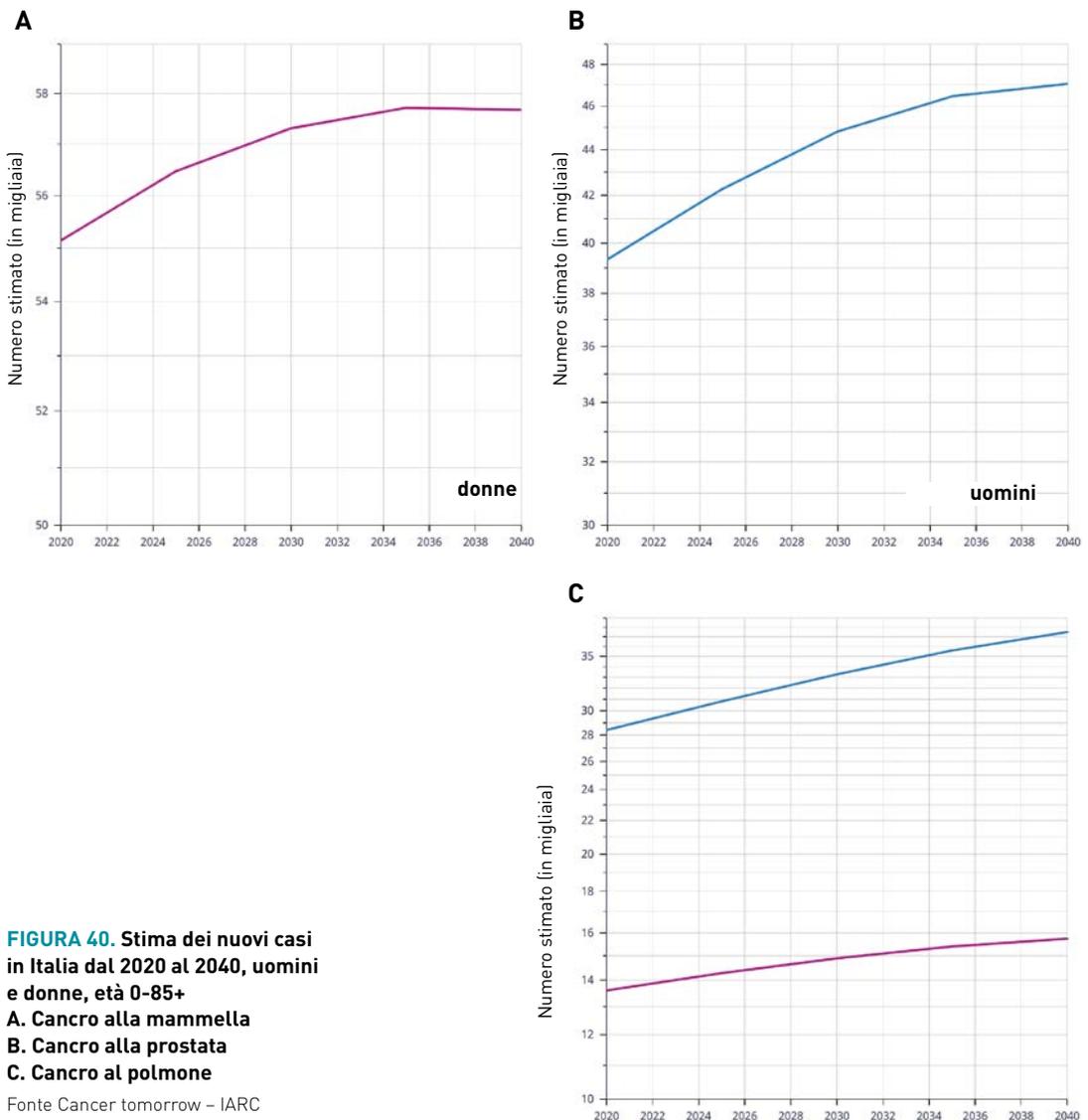


FIGURA 40. Stima dei nuovi casi in Italia dal 2020 al 2040, uomini e donne, età 0-85+

A. Cancro alla mammella

B. Cancro alla prostata

C. Cancro al polmone

Fonte Cancer tomorrow – IARC

nuovi casi di tumori, pone d'altra parte interrogativi per i quali attualmente non ci sono risposte esaurienti. La costante crescita negli anni del numero assoluto dei casi di tumore (sostanzialmente attribuibile al continuo invecchiamento della popolazione) è in contrasto con la continua discesa dei tassi di incidenza standardizzati per età, ed è una osservazione documentata in molti Paesi a medio-alto reddito⁷.

Tuttavia, a partire dal 2020 queste proiezioni non possono tenere conto dei vari effetti a medio lungo termine della pandemia da COVID-19 sull'incidenza dei tumori e sono basate sull'assunzione di andamenti sostanzialmente lineari dei tassi di incidenza. Come accennato in precedenza, per alcune sedi neoplastiche una riduzione dei casi nei primi mesi pandemici, dovuta all'interruzione dei servizi, pare essere stata compensata nel breve periodo con un ritorno delle incidenze a livelli pre-pandemici².

	Uomini (x1.000)			Donne (x1.000)			Totale 2022 uomini e donne (x1.000)
	Anno			Anno			
	2020	2025	2022	2020	2025	2022	
Tutti tranne cute Nm	199.5	213.8	205.0	183.2	189.5	185.7	390.7
Mammella				55.1	56.5	55.7	55.7
Colon-Retto	25.2	27.2	26.0	21.4	23.2	22.1	48.1
Polmone	28.4	30.8	29.3	13.6	16.3	14.6	43.9
Prostata	39.3	42.3	40.5				40.5
Vescica	22.5	24.5	23.3	5.8	6.1	5.9	29.2
Stomaco	8.5	9.3	8.8	5.8	6.1	5.9	14.7
Pancreas	6.4	7	6.6	7.7	8.2	7.9	14.5
Linfomi NH	7.9	8.3	8.1	6.2	6.4	6.3	14.4
Melanoma	6.9	7.1	7.0	5.7	5.7	5.7	12.7
Rene	7.6	8.1	7.8	4.7	4.9	4.8	12.6
Tiroide	3.5	3.5	3.5	8.8	8.6	8.7	12.2
Fegato	7.9	8.4	8.1	3.9	4.1	4.0	12.1
Endometrio				10.0	10.4	10.2	10.2
Leucemie	5.1	5.5	5.3	4.2	4.4	4.3	9.6

TABELLA 23. Numero stimato⁸ di nuovi casi di tumore maligno in Italia nel 2022, per tipo di tumore e sesso

Fonte CANCERTOMORROW IARC - All Rights Reserved 2022 - Data version: 2020

https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/trends?types=0&sexes=1&mode=cancer&group_populations=0&multiple_populations=0&multiple_cancers=1&cancers=40&populations=380

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

Le proiezioni indicano un modesto aumento nei casi di tumore dello stomaco – da 14.300 nel 2020 a 14.700 nel 2022 a 15.400 nel 2025 – nonostante la persistente diminuzione nei tassi standardizzati di incidenza e ancor più di mortalità⁸. Ciò verosimilmente riflette un possibile aumento dei tumori del cardias oltre che una aumentata attenzione diagnostica per tumori iniziali, e non dovrebbe quindi riflettersi nel numero di morti per tumore dello stomaco che dovrebbe rimanere in costante diminuzione – seppur su livelli elevati per un Paese della Europa occidentale.

In conclusione, queste stime per l'Italia per il 2022 sembrano indicare – con i limiti interpretativi sopra descritti- un aumento del numero assoluto dei tumori in apparente contrasto con l'andamento decrescente dei tassi di incidenza aggiustati per età. Una osservazione che invita sempre di più a rafforzare le azioni per contrastare il ritardo diagnostico (con inevitabili aumenti della frequenza dei tumori in stadio avanzato) e per favorire la prevenzione primaria e secondaria dei tumori tramite il controllo dei fattori di rischio a partire dal fumo di tabacco, all'obesità, alla scarsa attività fisica, all'abuso di bevande alcoliche e alla necessità di favorire le vaccinazioni contro le infezioni note per causare tumori.

BIBLIOGRAFIA

1. Bray F, Møller B. Predicting the future burden of cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 63–74.
2. Johansson ALV et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer diagnosis based on pathology notifications: A comparison across the Nordic countries during 2020. *Int J Cancer*, 2021; 151:381-395.
3. Green G et al. Impact of the SARS-CoV-2 pandemic on female breast, colorectal and non-small cell lung cancer incidence, stage and healthcare pathway to diagnosis during 2020 in Wales, UK, using a national cancer clinical record system. *Br J Cancer* 2022; 127:558-568.
4. Trama A et al. COVID-19 outbreak in Lombardy: impact on reducing solid cancer diagnosis in 2020. *Int J Cancer* 2022; 151:1502-1511.
5. Mangone L. et al. The incidence of cancer at the time of COVID-19 in Northern Italy. *Annals of Oncology Research*. Vol. 2 (No. 2) 2022 June.
6. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview. *Int J Cancer*. 2021. doi:10.1002/ijc.33588
7. Luo Q et al. Cancer incidence and mortality in Australia from 2020 to 2044 and an explanatory analysis of the potential effect of treatment delays during the COVID-19 pandemic: a statistical modelling study. *Lancet Public Health* 2022; 7:e537-48.
8. Dalmartello m et al. European cancer mortality prediction for the year 2022 with focus on ovarian cancer. *Annals of Oncology* 2022; 33: 330-339

4.6 Fattori di rischio comportamentali. Le sorveglianze Passi e Passi d'Argento: oltre 10 anni di raccolta dati sui fattori di rischio comportamentali

Maria Masocco¹, Valentina Minardi¹, Benedetta Contoli¹ per il Gruppo Tecnico Nazionale PASSI e PASSI d'Argento

¹CNaPPS (Centro Nazionale per la Prevenzione delle malattie e La Promozione della Salute), Istituto Superiore di Sanità

In questo approfondimento vengono riportati i dati sui fattori di rischio comportamentali connessi all'insorgenza dei tumori raccolti dai sistemi di sorveglianza PASSI e PASSI d'Argento. I dati di prevalenza su fumo, consumo di alcol, sedentarietà, eccesso ponderale o abitudini alimentari, come il consumo di frutta e verdura, verranno analizzati nella loro evoluzione temporale negli ultimi 15 anni cogliendone differenze per genere, età, residenza e caratteristiche socio-economiche e valutandone i cambiamenti nel biennio 2020-2021 alla luce dell'impatto della pandemia di Covid-19.

Nota metodologica

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

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

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

La flessibilità di questi sistemi consente di integrare il questionario per la raccolta standard con nuovi moduli di interesse regionale e/o nazionale legati a nuovi bisogni conoscitivi anche in situazioni di emergenza (es. terremoto all'Aquila 2009, pandemia AH1N1 2009, pandemia Covid-19 attivo dal 2020)

In PASSI dal 2008 al 2021 sono state raccolte oltre 468mila interviste fra 18-69enni. Il numero complessivo di ASL partecipanti ha superato ogni anno il 90% delle aziende totali sul territorio italiano (il 64% nel periodo pandemico 2020-2021), con un tasso di risposta di oltre l'85% degli assistiti selezionati nel campione e un tasso di rifiuto che non eccede mai il 10%.

Analoghe le performance in PASSI d'Argento che dal 2016 al 2021 ha collezionato oltre 74mila interviste fra ultra 65enni e ha visto coinvolte ogni anno circa il 90% delle ASL (il 52% nel periodo pandemico).

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

Per la definizione degli indicatori utilizzati si rimanda alle definizioni operative nel testo, mentre per ulteriori approfondimenti sui sistemi di sorveglianza PASSI e PASSI d'Argento si rinvia alle note bibliografiche e sitografia dedicata¹⁻¹¹.

Abitudine tabagica

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

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

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

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

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

La maggior parte dei fumatori ha necessità di fumare tutti i giorni, a causa della dipendenza dalla nicotina, caratterizzata dalla ricerca compulsiva della sostanza e dall'abuso. La maggior parte di essi è consapevole dei danni del fumo e desidera smettere, ma i tassi di cessazione sono in genere bassi e il rischio di ricadere nell'abitudine tabagica è più alto nei primi mesi dopo la cessazione, per cui l'Organizzazione Mondiale della Sanità suggerisce di classificare come ex-fumatore solo chi ha mantenuto l'astensione per almeno 6 mesi. Fra gli ultra 65enni si ritiene ex-fumatore chi ha smesso di fumare per almeno 12 mesi, secondo un approccio più conservativo perché smettere di fumare dopo tanti anni è certamente più difficile.

Definizioni operative degli indicatori su abitudine tabagica

Gli indicatori PASSI

- **Non fumatore** è una persona che dichiara di aver fumato nella sua vita meno di 100 sigarette (5 pacchetti da 20) e di non essere attualmente fumatore.
- **Fumatore** (secondo la definizione dell'Oms) è una persona che dichiara di aver fumato nella sua vita almeno 100 sigarette (5 pacchetti da 20) e di essere fumatore al momento dell'intervista o di aver smesso di fumare da meno di 6 mesi.
- **Ex fumatore** è una persona che dichiara di aver fumato nella sua vita almeno 100 sigarette (5 pacchetti da 20), di NON essere fumatore al momento dell'intervista e di aver smesso di fumare da più di 6 mesi.

Gli indicatori PASSI d'Argento

- **Non fumatore** è una persona che dichiara di aver fumato nella sua vita meno di 100 sigarette (5 pacchetti da 20) e di non essere attualmente fumatore.
- **Fumatore attuale** (secondo la definizione dell'Oms) è una persona che dichiara di aver fumato nella sua vita almeno 100 sigarette (5 pacchetti da 20) e di essere fumatore al momento dell'intervista o di aver smesso di fumare da meno di 1 anno.
- **Ex fumatore** è una persona che dichiara di aver fumato nella sua vita almeno 100 sigarette (5 pacchetti da 20), di NON essere fumatore al momento dell'intervista e di aver smesso di fumare da più di 1 anno.

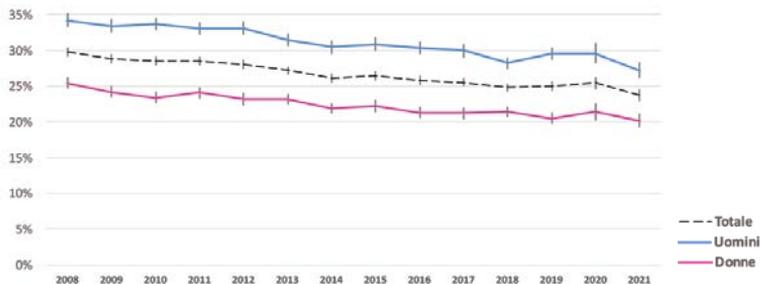
I dati PASSI e PASSI d'Argento sull'abitudine tabagica: un'analisi temporale per caratteristiche socio-anagrafiche

Nel 2021 in Italia il 24% dei 18-69enni fuma e il 16% è un ex-fumatore. Fra i fumatori uno su 4 (22%) consuma più di un pacchetto di sigarette al giorno. L'abitudine tabagica è più frequente fra gli uomini rispetto alle donne, fra i più giovani, fra i residenti nel Centro-Sud ed è anche fortemente associata allo svantaggio sociale essendo più frequente fra le persone con molte difficoltà economiche o meno istruite.

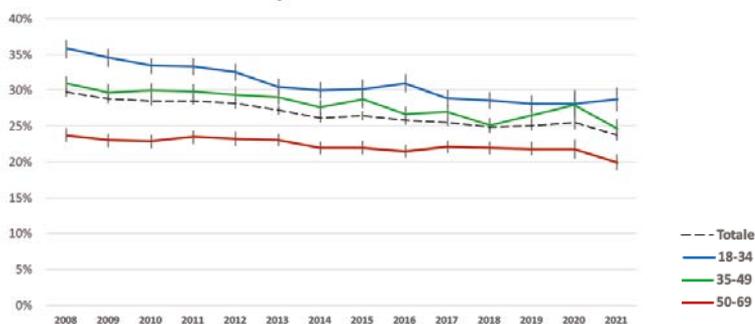
Negli ultimi anni la percentuale di fumatori si è comunque ridotta, lentamente ma significativamente, seguendo il trend in discesa che si osserva da almeno trenta anni. Fra il 2008 e il 2021 la quota di fumatori scende di circa 6 punti percentuali, dal 30% al 24%. La riduzione si osserva ovunque nel Paese, sia fra gli uomini che fra le donne e in ogni classe di età o gruppo sociale, tuttavia non ha coinvolto in egual misura i diversi gruppi della popolazione. La prevalenza di fumatori infatti si riduce decisamente fra i più giovani, 18-34enni (dal 36% al 29%) che restano comunque i gruppi di età con prevalenze di fumo più elevate, mentre fra le generazioni più mature la riduzione è meno importante (dal 24% al 20% fra i 50-69enni); si è ridotta più velocemente nelle regioni centro-meridionali tanto da ridurre notevolmente il gradiente geografico da sempre osservato (nel Centro scende dal 32% al 25%, nel Meridione dal 30% al 24% e nel Nord del Paese dal 28% al 23%). Le differenze di genere restano rilevanti, la prevalenza di fumo fra gli uomini è sempre maggiore di circa 10 punti percentuali, ma attenzione va posta al fumo fra le donne fra le quali scende più lentamente (in particolare fra le donne nelle classi di età centrali residenti nel Meridione)¹².

Le differenze sociali nel fumo, che vedono più esposte le persone con minori risorse economiche (o basso livello di istruzione), si mantengono nel tempo ampie e significative a fronte di una riduzione che coinvolge di più le persone con meno difficoltà economiche: nel 2021 la prevalenza di fumo fra persone che dichiarano di avere molte difficoltà ad arrivare alla fine del mese con le risorse economiche di cui dispongono (proprie o familiari) è pari al 37% e analoga a quanto si osservava 15 anni prima, nel 2008, mentre fra chi non ha alcuna difficoltà economica la quota di fumatori è scesa dal 27% al 20% fra il 2008 e il 2021. Nel tempo dunque restano significative le differenze per età, genere e determinanti sociali che addirittura si ampliano (Fig. 41).

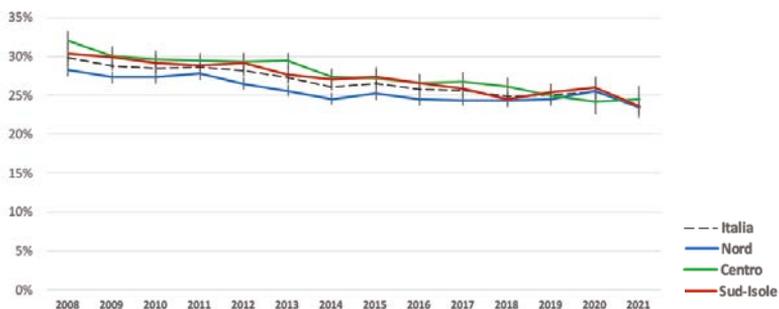
A Fumo per genere



B Fumo per classe di età



C Fumo per area di residenza



D Fumo per difficoltà economiche

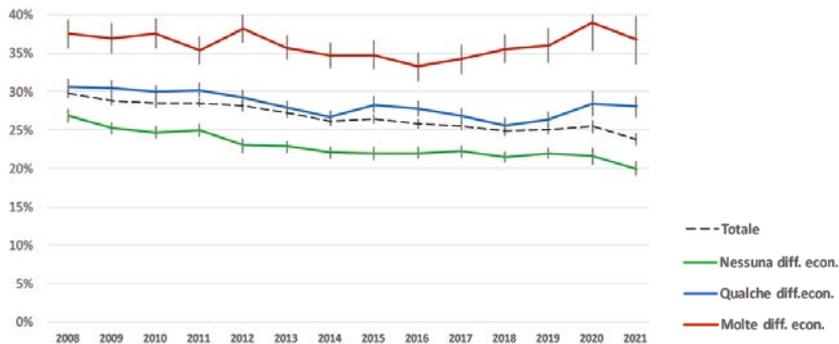


FIGURA 41.
Fumo fra gli adulti di 18-69 anni residenti in Italia: trend temporali per genere (A), classe di età (B), macroarea di residenza (C) e difficoltà economiche (D). Prevalenze annue e relativi Intervalli di Confidenza al 95%

PASSI 2008-2021.

Con l'avanzare dell'età diventa più difficile intercettare chi mantiene questa abitudine, o perché via via si cumula il numero di persone che smette di fumare o perché gli effetti infausti dell'esposizione al fumo di sigaretta vanno manifestandosi: fra gli ultra-65enni nel 2021 l'11% è fumatore (ma il dato scende a meno del 3% già dopo i 75 anni) e il 29% ex-fumatore; tuttavia fra i fumatori ultra 65enni il consumo medio giornaliero resta alto (quasi 13 sigarette) (dati PASSI d'Argento 2021).

Consumo di alcol

Secondo le principali Agenzie Internazionali di salute pubblica, l'alcol è una sostanza tossica e cancerogena, tanto che la IARC (International Agency for Research on Cancer) lo classifica nel gruppo 1 "sicuramente cancerogeno per l'uomo".

Il suo consumo prolungato e cronico è associato ad aumentato rischio di cancro e nella genesi dei tumori è correlato con il tumore del fegato ma anche con i tumori della mammella, colon-retto, laringe, fegato, esofago, cavità orale e faringe. Il consumo di alcol è associato anche a diverse altre malattie croniche, può indurre assuefazione, dipendenza, alterazioni comportamentali, che possono sfociare in episodi di violenza o essere causa di incidenti alla guida o sul lavoro.

I rischi da danno alcol-correlati variano in funzione di diversi fattori: la quantità di alcol bevuta abitualmente (consumo medio giornaliero), la quantità assunta in una singola occasione, le modalità e il contesto di assunzione dell'alcol, le caratteristiche individuali, come età, sesso, condizioni patologiche preesistenti, ecc., che determinano una differente suscettibilità agli effetti nocivi dell'alcol. Nell'assunzione di alcol non esiste rischio pari a zero e qualsiasi modalità di consumo comporta un rischio, tanto più elevato quanto maggiore è la quantità di alcol consumata. Tuttavia sono stati individuati livelli e modalità di consumo, che comportano rischi per la salute modesti, tali da poter essere considerati accettabili.

Per quanto riguarda il consumo abituale, diverse istituzioni sanitarie, tra cui il Centers for Disease Control and Prevention (CDC), fissano i livelli soglia in base al numero di unità alcoliche (UA) consumate in media al giorno pari a 2 UA per gli uomini (corrispondenti a 60 UA negli ultimi 30 giorni) e 1 UA per le donne (ovvero a 30 UA negli ultimi 30 giorni); livelli di consumo al di sopra di queste soglie sono classificati come consumo abituale elevato. Una UA corrisponde a 12 grammi di etanolo, quantità approssimativamente contenuta in una lattina di birra (330 ml), un bicchiere di vino (125 ml) o un bicchierino di liquore (40 ml), alle gradazioni tipiche di queste bevande.

Anche il consumo episodico, ovvero l'assunzione eccessiva di alcol in una singola occasione (*binge drinking*) comporta un sostanziale incremento del rischio per la salute, anche quando non si accompagna ad un consumo abituale elevato. Diverse istituzioni sanitarie, tra cui il CDC, fissano come livelli soglia da non superare in una sola occasione, 4 UA per gli uomini e 3 UA per le donne; livelli di consumo al di sopra di queste soglie sono classificati come "consumo binge". Anche l'assunzione di bevande alcoliche fuori pasto è considerata modalità di consumo a rischio, perché determina livelli più elevati di alcolemia, a parità di quantità consumate, e si associa anche a molteplici effetti nocivi cronici. L'OMS elenca il consumo fuori pasto tra i fattori che determinano un aumento della mortalità, perciò lo include nel calcolo dell'indice Patterns of drinking score, che caratterizza sinteticamente il rischio complessivo alcol-correlato.

Definizioni operative degli indicatori su consumo di alcol

Gli indicatori PASSI

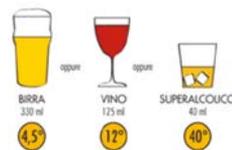
Consumo alcolico a maggior rischio è un indicatore composito che consente di stimare la quota cumulativa di persone con un consumo alcolico non moderato, ovvero la quota di intervistati che riferiscono una o più fra le seguenti modalità di consumo alcolico, nei 30 giorni precedenti l'intervista:

- **Consumo abituale elevato:** consumo medio giornaliero pari a 3 o più UA medie giornaliere per gli uomini e 2 o più UA per le donne
- **Consumo episodico eccessivo (Binge drinking):** consumo di 5 o più UA in una unica occasione per gli uomini e 4 o più UA per le donne
- **Consumo (esclusivamente o prevalentemente) fuori pasto:** consumo di bevande alcoliche esclusivamente o prevalentemente lontano dai pasti

Gli indicatori PASSI d'Argento

Consumo di alcol a rischio. Persone che bevono più di 1 unità alcolica (U.A.) al giorno (con riferimento ad una settimana abituale)

Una Unità Alcolica (UA) corrisponde a 12 grammi di etanolo, quantità approssimativamente contenuta in una lattina di birra (330 ml), un bicchiere di vino (125 ml) o un bicchierino di liquore (40 ml), alle gradazioni tipiche di queste bevande



Indicazioni diverse vengono date sui rischi per la salute associati al consumo di alcol nelle persone anziane in quanto sono particolarmente vulnerabili all'alcol. Con l'età, la sensibilità agli effetti dell'alcol aumenta in conseguenza del mutamento fisiologico e metabolico dell'organismo; a partire all'incirca dai 50 anni la quantità d'acqua presente nell'organismo diminuisce e l'alcol viene dunque diluito in una quantità minore di liquido. Questo significa che, a parità di alcol ingerito, il tasso alcolemico in età più avanzate risulta più elevato e gli effetti sono più marcati. Le linee guida dell'Inran (Istituto nazionale per la ricerca sugli alimenti e la nutrizione), in accordo con le indicazioni dell'OMS, consigliano agli ultra65enni di non superare 1 UA al giorno, sia per gli uomini che per le donne.

Gli indicatori PASSI e PASSI d'Argento sul consumo di alcol

In riferimento alla popolazione adulta PASSI raccoglie informazioni sul consumo di alcol con domande che fanno riferimento al consumo di bevande alcoliche nei 30 giorni precedenti l'intervista e stima:

- il consumo medio giornaliero di bevande alcoliche tramite domande riguardanti la frequenza dell'assunzione (espressa in giorni/mese) e il numero di UA assunte in media, nei giorni di consumo;
- il consumo alcolico riguardante l'assunzione in una singola occasione di quantità di alcol superiori alle soglie sopra riportate;
- la modalità di consumo rispetto ai pasti.

Sia il consumo abituale elevato, che il *binge drinking*, che il consumo prevalentemente o esclusivamente fuori pasto sono considerati consumi rischiosi per la salute. L'indicatore che PASSI definisce come "consumo a maggior rischio" indica una o più di queste modalità di consumo alcolico.

In riferimento alla popolazione ultra 65enne PASSI d'Argento raccoglie informazioni sul consumo di alcol con domande che fanno riferimento al consumo di bevande alcoliche durante una settimana abituale e stima come "consumo a rischio" per la salute negli ultra 65enni il consumo di oltre 1 UA al giorno, sia per uomini che per donne.

I dati PASSI e PASSI d'Argento sul consumo di alcol: un'analisi temporale per caratteristiche socio-anagrafiche

Nel 2021, in Italia 6 persone su 10 fra gli adulti, 18-69enni, dichiara di aver consumato alcol nei 30 giorni precedenti l'intervista, ma quasi 1 persona su 6, ovvero il 16% ne fa un consumo a "maggior rischio" per la salute, per quantità e/o modalità di assunzione: l'8% per consumi episodici eccessivi, *binge drinking* (5 o più Unità Alcoliche - UA in una unica occasione per gli uomini e 4 o più UA per le donne), l'8% per consumo alcolico esclusivamente/prevalentemente fuori pasto e il 2% per un consumo abituale elevato (3 o più UA medie giornaliere per gli uomini e 2 o più UA per le donne).

Il consumo di alcol a "maggior rischio" per la salute è caratterizzato da una maggiore frequenza fra gli uomini, fra i giovanissimi di 18-24 anni (fra i quali arriva a coinvolgere ben il 27%) e fra i residenti del Nord. Inoltre, diversamente dagli altri fattori di rischio comportamentali, si caratterizza per essere più frequente fra le classi sociali più abbienti, senza difficoltà economiche e/o con livelli di istruzione elevati, riflettendo in parte la cultura del bere delle terre dei vini del Nord e in particolare del Nord Est del Paese.

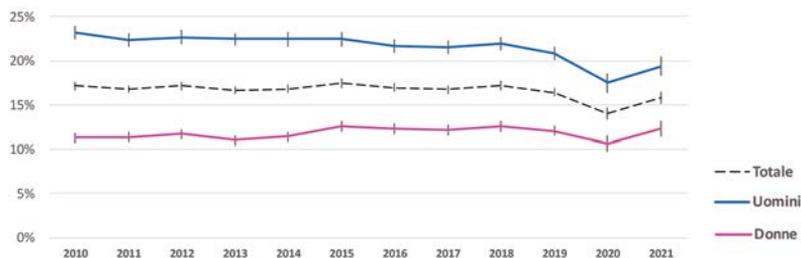
Tuttavia il consumo "a maggior rischio" è un indicatore composito e dà conto di diverse modalità del bere che riflettono profili di consumatori diversi e se il consumo *binge* o il consumo prevalente fuori pasto, le due principali componenti del consumo alcolico "a maggior rischio", si caratterizzano per essere appannaggio dei più giovani e delle classi socialmente più abbienti, il consumo abituale elevato, la componente minore, è significativamente associato allo svantaggio sociale ed è più frequente fra le persone meno giovani.

Negli ultimi anni il consumo di alcol a "maggior rischio" nella popolazione adulta sembra stabile ma questo è il risultato di direttrici diverse sulle quali ha un impatto non trascurabile la pandemia di Covid-19. Analizzando la serie storica precedente la pandemia si osserva: una riduzione fra gli uomini ma un aumento fra le donne; una tendenza alla riduzione, nel Centro-Sud del Paese ma un aumento nelle regioni settentrionali; una riduzione fra i 50-69enni ma una sostanziale stabilità fra i più giovani di 18-24 anni (fra i quali il dato è quasi tre volte più elevato che nel resto della popolazione), mentre non cambiano le differenze per difficoltà economiche (Fig. 42).

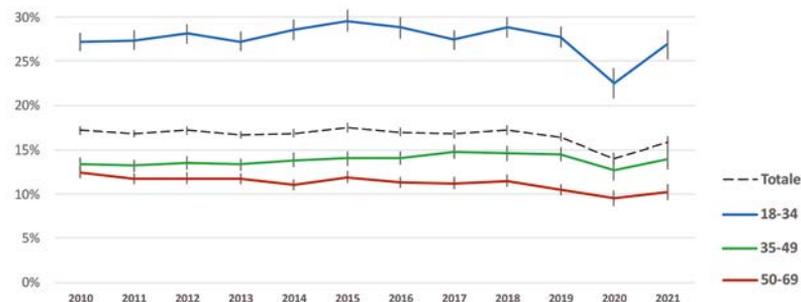
Questi andamenti sono sostenuti sostanzialmente dal *binge drinking*, che aumenta ovunque (fino a prima della pandemia) in ogni sottogruppo della popolazione e dal bere fuori pasto, mentre il consumo abituale elevato, sebbene sia la componente meno rilevante del consumo di alcol a "maggior rischio", va riducendosi e contrariamente alle altre modalità del bere, resta prerogativa delle persone meno giovani e delle persone con maggiori difficoltà economiche (Fig. 43-45).

Con l'età si riduce il consumo a rischio anche se non diventa trascurabile e fra gli ultra65enni, per i quali le indicazioni OMS sul consumo alcolico medio giornaliero fissano la soglia a 1 UA al giorno (equivalente di un bicchiere di vino), il 20% ne fa un consumo moderato (sotto la soglia indicata a rischio) e il 19% ne fa un consumo a rischio per la salute; tuttavia di questi ultimi molti (complessivamente l'11%) non superano le 2 UA al giorno e questo fa pensare che si tratti del bere (il bicchiere di vino) durante i pasti, abitudine acquisita nel corso della vita che, si può immaginare, non venga percepita come rischiosa per la salute (PASSI d'Argento 2021).

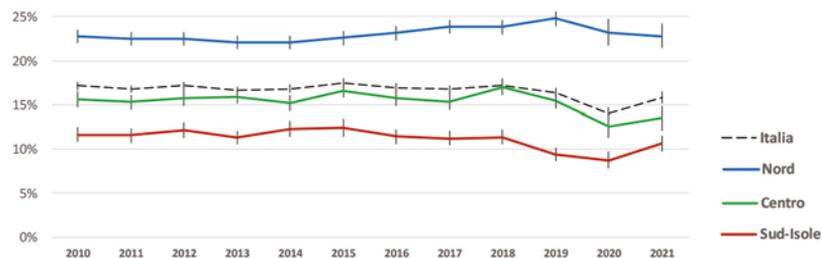
A Alcol "a maggior rischio" per genere



B Alcol "a maggior rischio" per classe di età



C Alcol "a maggior rischio" per area di residenza



D Alcol "a maggior rischio" per difficoltà economiche

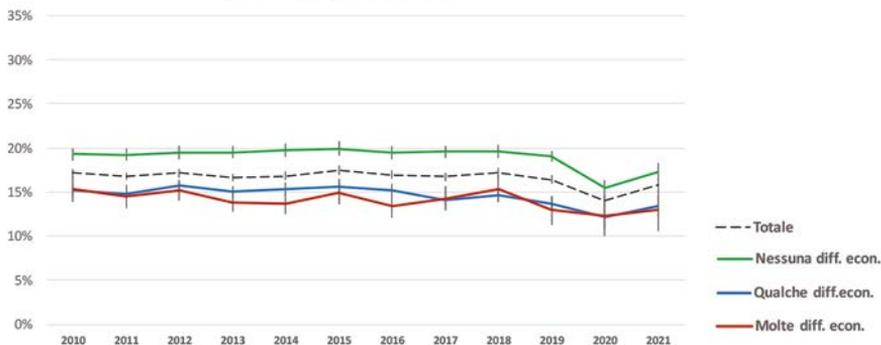
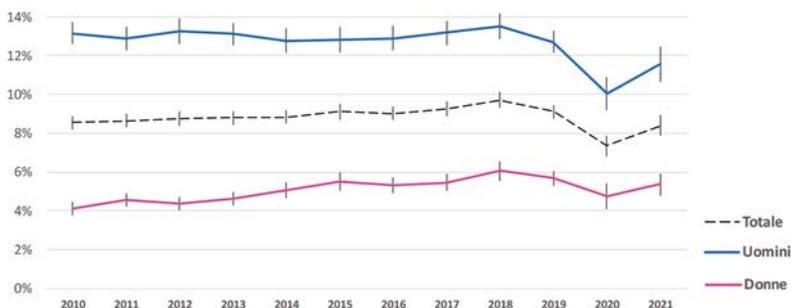
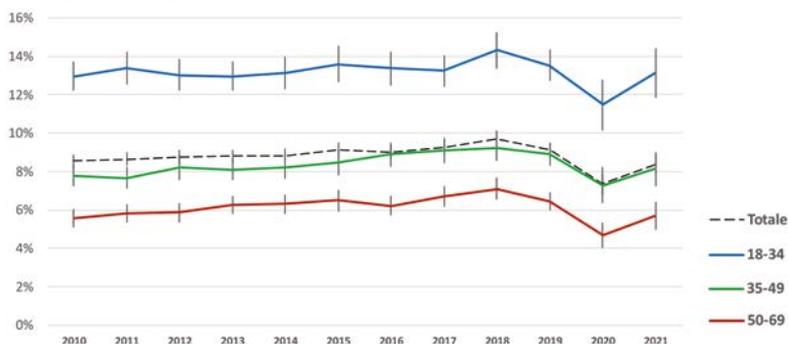
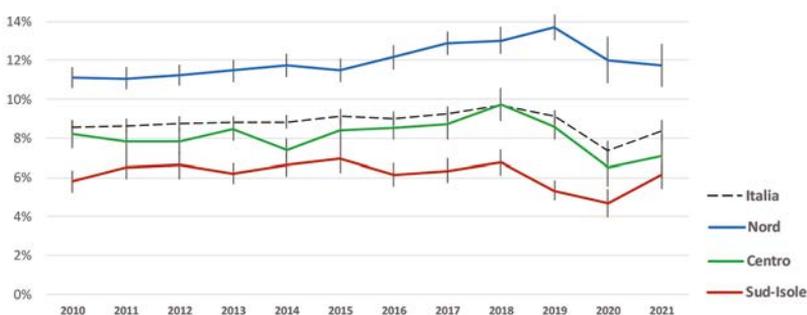
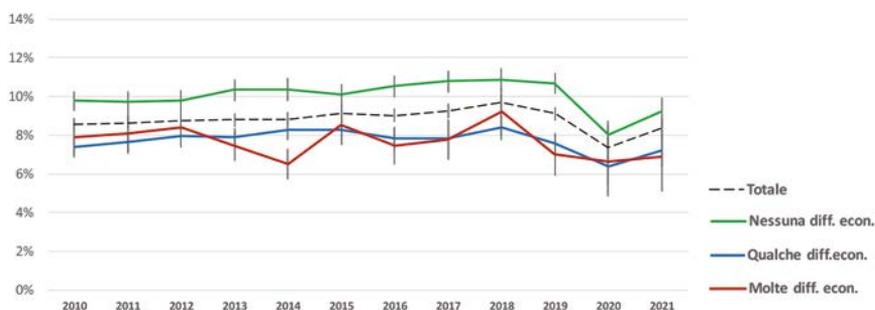


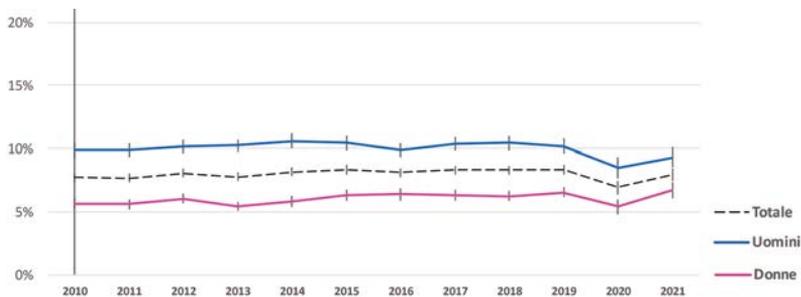
FIGURA 42. Consumo di alcol a "maggiore rischio" fra gli adulti di 18-69 anni residenti in Italia: trend temporali per genere (A), classi di età (B), macroarea di residenza (C) e difficoltà economiche (D). Prevalenze annue e relativi Intervalli di Confidenza al 95%

A *Binge drinking* per genere**B** *Binge drinking* per classe di età**C** *Binge drinking* per area di residenza**D** *Binge drinking* per difficoltà economiche**FIGURA 43.**

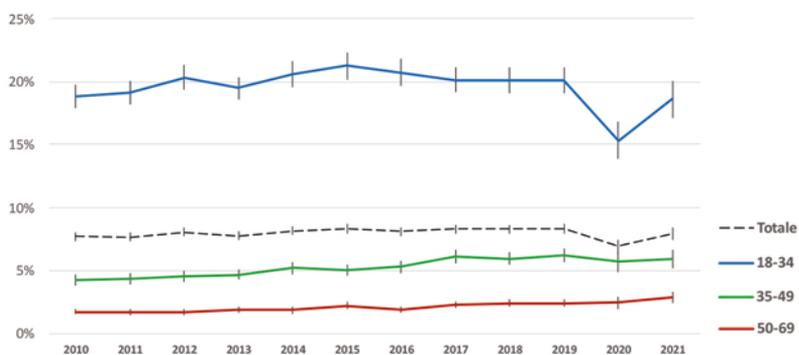
Binge drinking fra gli adulti di 18-69 anni residenti in Italia: trend temporali per genere (A), classi di età (B), macroarea di residenza (C) e difficoltà economiche (D). Prevalenze annue e relativi Intervalli di Confidenza al 95%

PASSI 2010-2021.

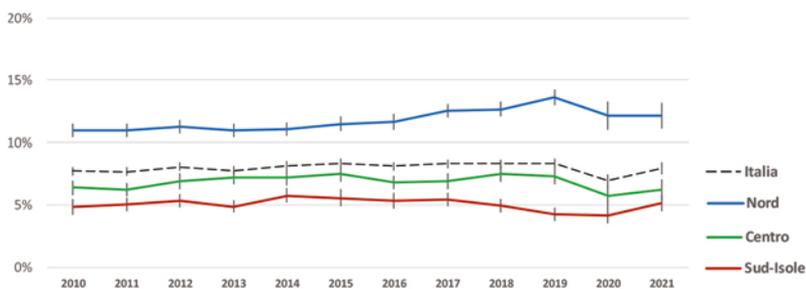
A Consumo alcolico prevalentemente fuori pasto per genere



B Consumo alcolico prevalentemente fuori pasto per classe di età



C Consumo alcolico prevalentemente fuori pasto per area di residenza



D Consumo alcolico prevalentemente fuori pasto per difficoltà economiche

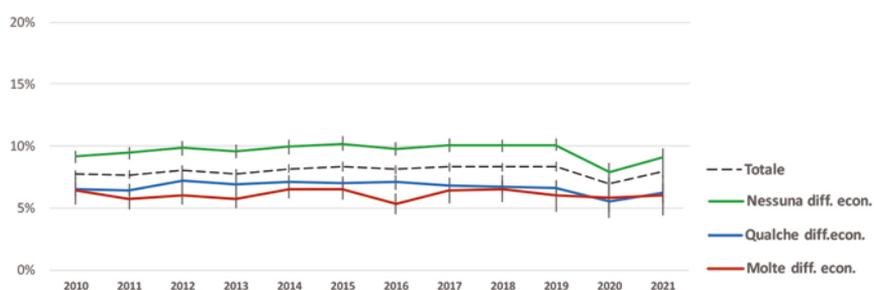
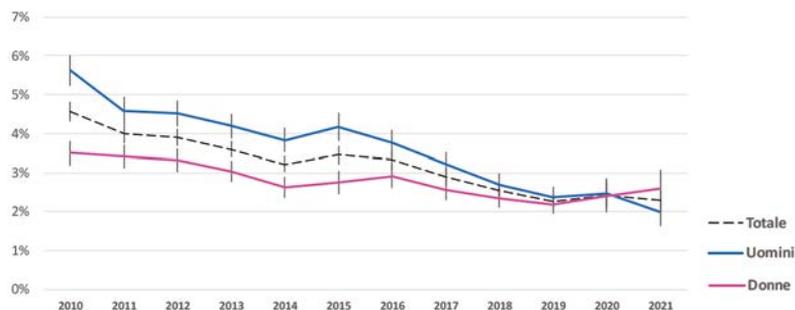


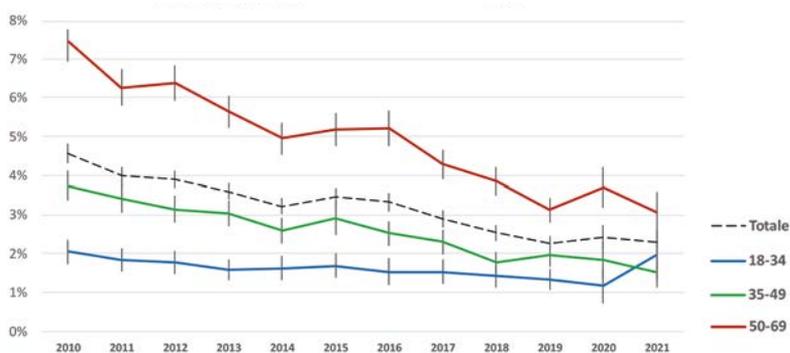
FIGURA 44. Consumo alcolico prevalentemente/esclusivamente fuori pasto fra gli adulti di 18-69 anni residenti in Italia: trend temporali per genere (A), classi di età (B), macroarea di residenza (C) e difficoltà economiche (D). Prevalenze annue e relativi Intervalli di Confidenza al 95%

PASSI 2010-2021.

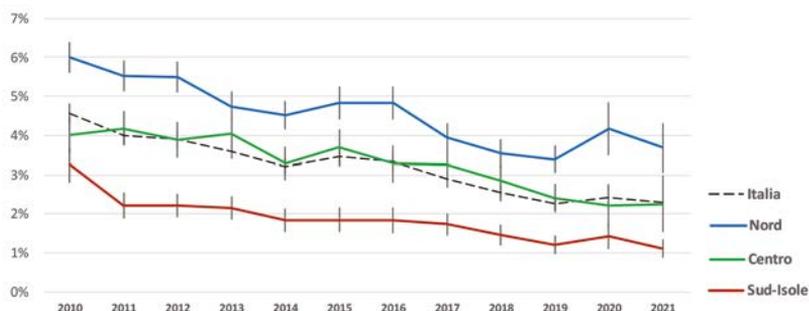
A Consumo alcolico "abituale elevato" per genere



B Consumo alcolico "abituale elevato" per classe di età



C Consumo alcolico "abituale elevato" per area di residenza



D Consumo alcolico "abituale elevato" per difficoltà economiche

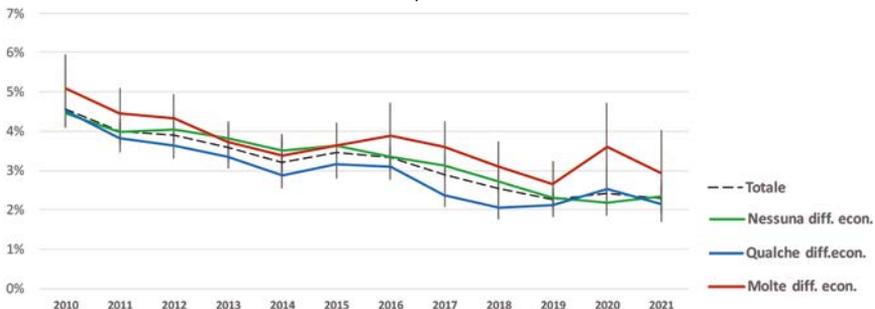


FIGURA 45. Consumo di alcol "abituale elevato" fra gli adulti di 18-69 anni residenti in Italia: trend temporali per genere (A), classi di età (B), macroarea di residenza (C) e difficoltà economiche (D). Prevalenze annue e relativi Intervalli di Confidenza al 95%

PASSI 2010-2021.

Un dato preoccupante riguarda l'assunzione di alcol in condizioni di assoluta controindicazione, come in presenza di patologie croniche del fegato o durante la gravidanza: fra gli intervistati nel 2021 il 52% fra gli adulti e il 31% degli ultra65enni con patologie epatiche dichiarano di consumare alcol; anche l'11% delle donne in gravidanza riferisce di aver consumato alcol nei 30 giorni precedenti l'intervista.

Sedentarietà

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

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

L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomandava fino al 2020¹³ ad adulti e ultra 65enni di praticare almeno 150 minuti a settimana di attività fisica moderata, o 75 minuti di attività intensa, o combinazioni equivalenti delle due modalità, in sessioni di almeno 10 minuti per ottenere benefici cardio-respiratori. Oggi le più recenti raccomandazioni non considerano il limite minimo dei 10 minuti consecutivi e il movimento fisico è considerato utile per la salute anche se praticato per brevi sessioni, con l'obiettivo di contrastare la completa sedentarietà.

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

In PASSI, le informazioni sull'intensità e il tempo dedicato all'attività fisica nel tempo libero (non solo sportiva) e durante l'attività lavorativa, consentono di stimare i livelli complessivi di attività fisica delle persone adulte secondo le raccomandazioni dell'OMS (in questo paragrafo si fa riferimento a quelle indicate fino al 2020) e distinguerle in persone "fisicamente attive" che rispondono alle raccomandazioni OMS, persone "parzialmente attive" che svolgono qualche forma di attività fisica, moderata o intensa, senza raggiungere i livelli settimanali raccomandati dall'OMS e persone completamente "sedentarie".

Il riferimento temporale è relativo ai trenta giorni precedenti l'intervista.

In PASSI d'Argento l'attività fisica praticata dagli ultra 65enni viene valutata attraverso il "Physical Activity Scale for Elderly" (PASE)¹⁴⁻¹⁵, uno strumento validato a livello internazionale e specifico per la popolazione anziana, che considera tutti i tipi di attività comunemente svolte da persone di questa età, dalle attività di svago e sportive (strutturate e non) alle attività casalinghe (lavori domestici, giardinaggio, cura dell'orto o prendersi cura di altre persone) fino a eventuali attività lavorative non sedentarie.

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

Gli indicatori PASSI

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

• Persone fisicamente attive

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

indipendentemente dalla quantità di attività fisica svolta nel tempo libero.

• Persone parzialmente attive

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

• Persone sedentarie

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

Gli indicatori PASSI d'Argento

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

• Persone fisicamente attive

Coloro che, nella settimana precedente l'intervista, hanno raggiunto un ammontare settimanale di almeno 150 minuti di attività fisica moderata o 75 minuti di attività intensa o una combinazione equivalente delle due modalità (assumendo che i minuti di attività intensa valgano il doppio di quella moderata e le sessioni di attività minori di 10 minuti non siano considerate), stimata a partire dalle attività di svago o sportive e dalle attività lavorative che richiedono uno sforzo fisico, contemplate nel questionario PASE.

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

• Persone parzialmente attive

Coloro che nella settimana precedente l'intervista hanno fatto attività moderata o vigorosa per almeno 10 minuti in ogni singola occasione, ma senza raggiungere complessivamente i livelli raccomandati settimanalmente (150 minuti di attività moderata o 75 minuti di attività intensa o una combinazione equivalente).

Coloro che pur non essendo riusciti a garantire questi livelli di attività fisica hanno raggiunto un punteggio

PASE compreso fra il 50° e il 75° percentile dei punteggi PASE con le sole attività domestiche.

• Persone sedentarie

Coloro che non rispondono alle definizioni precedenti, ovvero non hanno fatto alcuna attività fisica o non vi hanno dedicato neppure 10 minuti in ogni occasione in cui l'hanno svolta e con le sole attività domestiche hanno un punteggio PASE inferiore al 50° percentile.

IL PASE

Il questionario PASE è uno strumento validato e utilizzato a livello internazionale, è semplice e considera le attività comunemente svolte da persone anziane non enfatizzando quelle sportive e ricreative. Il periodo di riferimento è breve e permette di tener conto dei possibili limiti di memoria degli intervistati. L'informazione raccolta riguarda le attività praticate nei 7 giorni precedenti l'intervista e distinte in:

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

Il questionario PASE restituisce per ogni intervistato un punteggio numerico che tiene conto del tipo di attività svolta, della sua intensità e del tempo dedicatovi. Nel calcolo del punteggio ogni attività partecipa con un preciso peso specifico che riflette in qualche modo l'intensità dello sforzo fisico necessario per compierla. Il punteggio PASE totale, riferito a ogni individuo, è stimato sommando i punteggi ottenuti per le singole attività svolte dal rispondente. A valori elevati di PASE corrispondono elevati livelli di attività fisica. Le domande del PASE sono somministrate solo alle persone autonome nella deambulazione e considerate valide solo per gli intervistati che non abbiano fatto ricorso all'aiuto di un familiare o persona di fiducia per sostenere l'intervista.

Per ogni intervistato il PASE restituisce un punteggio numerico che tiene conto del tipo di attività svolta nei 7 giorni precedenti l'intervista, della sua intensità e del tempo dedicatovi. A valori elevati di PASE corrispondono elevati livelli di attività fisica.

Il PASE è uno strumento molto specifico che, da una parte permette di “quantificare” l'attività fisica svolta dall'anziano e valutarne i cambiamenti nel tempo (anche quando contenuti) per tipo di attività, ma dall'altra può risultare complesso e di non semplice comparazione.

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

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

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

I dati PASSI e PASSI d'Argento sulla sedentarietà: un'analisi temporale per caratteristiche socio-anagrafiche

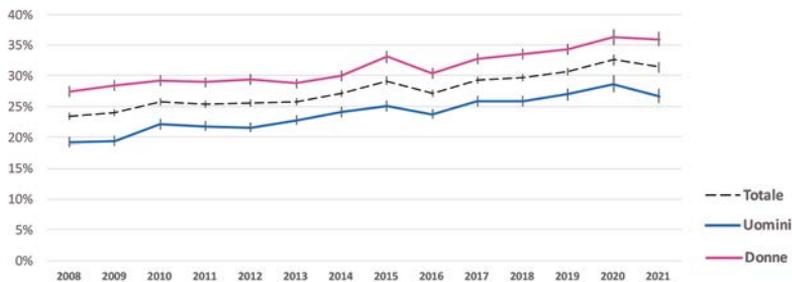
Secondo i livelli di attività fisica raccomandati dall'OMS (13) nel 2021 il 45% della popolazione adulta in Italia può essere classificata come “fisicamente attiva”, il 24% “parzialmente attiva” ma il 31% è “sedentaria”.

La sedentarietà è più frequente fra le donne (36% vs 27% fra gli uomini), aumenta con l'età (26% fra 18-34enni vs 35% fra i 50-69enni), disegna un chiaro gradiente geografico a sfavore delle regioni del Meridione (43% nelle regioni meridionali vs 19% nel Nord) e un gradiente sociale a svantaggio delle persone con maggiori difficoltà economiche (fra le quali raggiunge il 45%) o basso livello di istruzione.

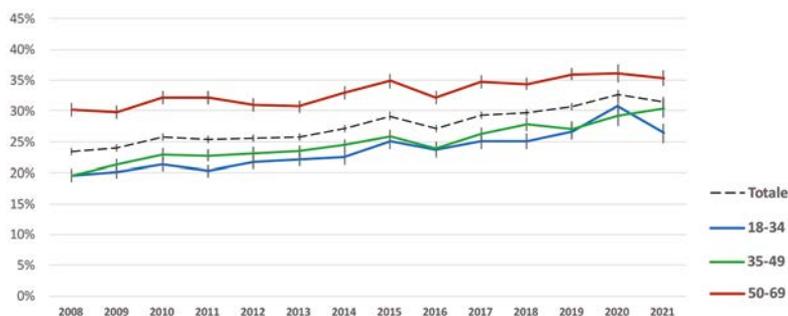
Uno sguardo agli andamenti negli ultimi anni mette in luce che la sedentarietà è aumentata significativamente e costantemente passando dal 23% del 2008 al 31% nel 2021. L'aumento ha coinvolto tutti i gruppi della popolazione. La sedentarietà è aumentata in egual misura sia fra gli uomini che fra le donne, in tutte le classi di età ma più velocemente fra i più giovani; è aumentata ovunque nel Paese ma in particolar modo nel Meridione ampliando il gradiente geografico fra Nord e Sud del Paese; infine è aumentata anche fra i più o meno abbienti ma più velocemente fra le persone con maggiori difficoltà economiche (Fig. 46).

Con l'avanzare dell'età l'inattività fisica diventa più frequente. Fra gli ultra65enni nel 2021 il 36% raggiunge i livelli di attività fisica raccomandati da OMS¹³, il 22% svolge qualche forma di attività fisica senza raggiungere i livelli raccomandati, mentre il 42%

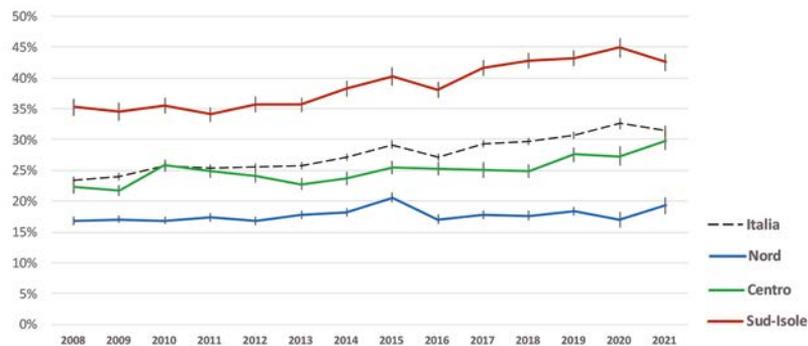
A Sedentarietà per genere



B Sedentarietà per classe di età



C Sedentarietà per area di residenza



D Sedentarietà per difficoltà economiche

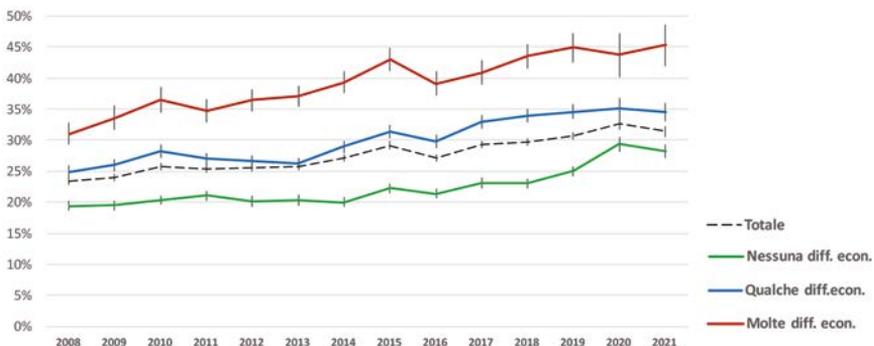


FIGURA 46. Sedentarietà fra gli adulti di 18-69 anni residenti in Italia: trend temporali per genere (A), classi di età (B), macroarea di residenza (C) e difficoltà economiche (D). Prevalenze annue e relativi Intervalli di Confidenza al 95%

PASSI 2008-2021.

risulta completamente sedentario. Queste stime si riferiscono al 72% del campione di intervistati autonomi nella deambulazione e nel sostenere l'intervista, ovvero eleggibili al PASE. La sedentarietà aumenta all'avanzare dell'età e raggiunge il 64% dopo gli 85 anni e in linea con quanto emerge fra le generazioni più giovani, si confermano le differenze di genere a sfavore delle donne, il gradiente geografico a sfavore del Sud e il gradiente socioeconomico a sfavore delle persone con molte difficoltà economiche e basso livello di istruzione. (PASSI d'Argento 2021).

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

Obesità e sovrappeso

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

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

Sovrappeso e obesità sono anche un importante fattore di rischio oncologico poiché coinvolti nell'insorgenza dei tumori dell'esofago, del fegato, del pancreas, della colecisti e delle vie biliari, dell'endometrio e del rene. Secondo stime del World Cancer Research Fund, il 20-25% dei casi di tumore sarebbe attribuibile a un bilancio energetico 'troppo' ricco, legato quindi al binomio eccesso ponderale e sedentarietà.

Inoltre l'obesità predispone a conseguenze più gravi in caso di infezioni, a causa dei meccanismi neuroendocrini della risposta infiammatoria cronica del tessuto adiposo e dell'alterata risposta immunitaria; è quindi risultata associata ad esempio allo sviluppo di forme più gravi di Covid-19 (indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio). L'obesità può inoltre causare disturbi muscoloscheletrici e coinvolge anche la sfera psicologica.

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

Se l'obesità è una patologia complessa ed eterogenea, ha al contempo una natura multifattoriale e al suo sviluppo concorrono diversi fattori, sia genetici che "ambientali". La componente genetica dell'obesità, rilevata in diversi studi, non si può ignorare e

condiziona la capacità di perdere peso o di mantenerlo ad un livello ottimale, ma sono l'alimentazione scorretta, con abitudini alimentari ipercaloriche e sbilanciate, e una vita sedentaria a giocare il ruolo più rilevante.

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

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

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

Sebbene, come nel caso di altre misure biologiche continue a cui sono associati rischi di malattie non esista un vero e proprio limite al di sotto del quale il rischio è assente, il valore soglia del BMI che definisce l'obesità è posto, a livello internazionale, a 30 (Kg/m^2), dunque si classifica come obesa una persona con $\text{BMI} \geq 30 \text{ Kg}/\text{m}^2$. Si tratta di un valore, individuato attraverso studi di morbilità effettuati su larga scala. Analogamente sono stati individuati i valori soglia per il sovrappeso ($25 \leq \text{BMI} < 30$), per il sottopeso ($\text{BMI} < 18.5$) e di conseguenza per il normopeso ($18.5 \leq \text{BMI} < 25$).

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

Molti studi hanno valutato la validità del BMI riferito, dimostrando un'accuratezza accettabile^{16,17} e una elevata correlazione tra peso misurato e peso riferito, così come tra altezza misurata e altezza riferita¹⁸⁻²².

La maggior parte degli studi, su campioni di popolazione, ha anche mostrato errori sistematici nella direzione delle dimensioni del corpo "preferite": gli uomini tendono a riferire un'altezza maggiore di quella misurata, le donne un peso inferiore di quello vero, le persone in sovrappeso tendono a riferire un peso inferiore a quello vero e gli anziani tendono a sovrastimare la propria altezza, anche il contesto socio-culturale ha una grande influenza.

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

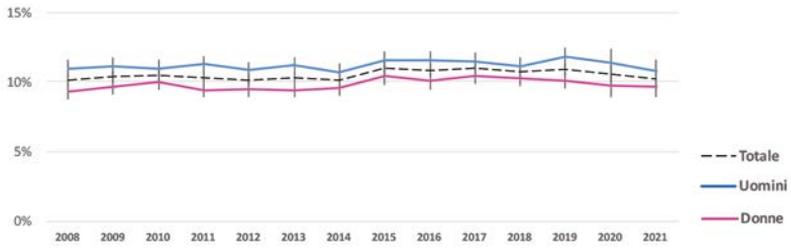
Definizioni operative degli indicatori su eccesso ponderale

Gli indicatori PASSI e PASSI d'Argento su peso corporeo

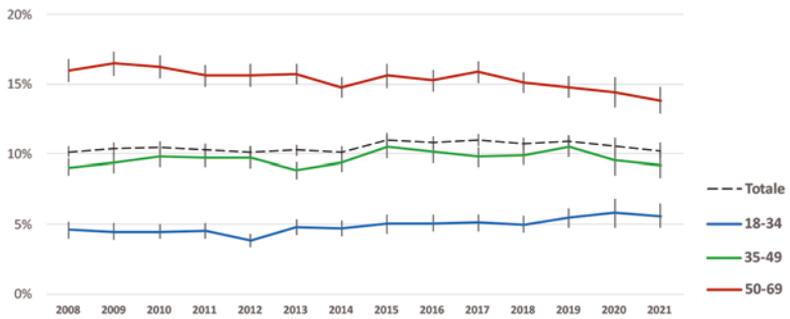
Gli indicatori sono basati sulla stima dell'indice di massa corporea o Body Mass Index ($\text{BMI} = \text{Kg}/\text{m}^2$) sui valori autoriferiti dagli intervistati di peso e altezza.

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

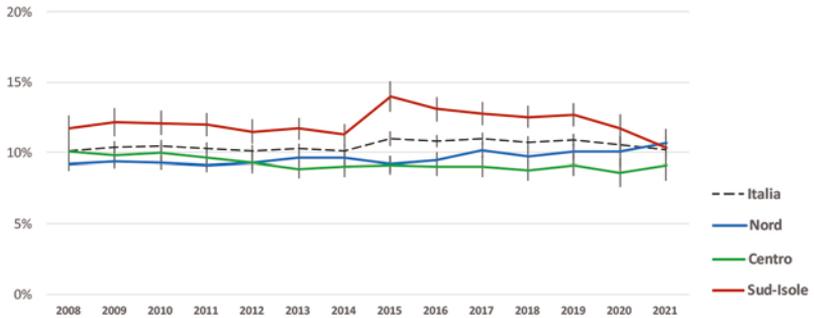
A Obesità per genere



B Obesità per classe di età



C Obesità per area di residenza



D Obesità per difficoltà economiche

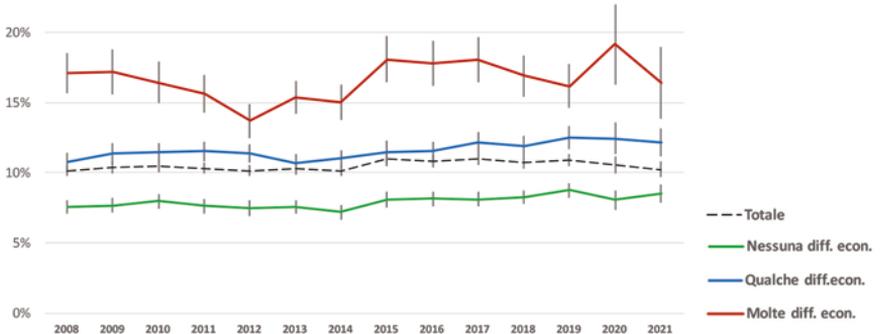


FIGURA 47. Obesità fra gli adulti di 18-69 anni residenti in Italia: trend temporali per genere (A), classi di età (B), macroarea di residenza (C) e difficoltà economiche (D). Prevalenze annue e relativi Intervalli di Confidenza al 95%

PASSI 2008-2021.

I dati PASSI e PASSI d'Argento su eccesso ponderale: un'analisi temporale per caratteristiche socio-anagrafiche

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

L'obesità è poco più frequente fra gli uomini (11% vs 10% fra le donne), aumenta significativamente con l'età (6% fra 18-34anni, 10% fra 35-49 anni e 13% fra 50-69anni) e coinvolge particolarmente le persone con svantaggio sociale (16% fra persone con molte difficoltà economiche vs 8% fra chi non ne ha). Storicamente più frequente nel Sud del Paese il gradiente geografico dell'obesità sembra ridursi proprio nel periodo pandemico come conseguenza di un aumento nelle regioni settentrionali e una riduzione in quelle centro-meridionali.

Dal 2008 la quota di adulti in eccesso ponderale resta sostanzialmente stabile, tuttavia nell'obesità si osserva qualche cambiamento, molto contenuto ma statisticamente significativo: nelle regioni centrali la quota di obesi è tendenzialmente in riduzione mentre aumenta nelle regioni settentrionali (dal 9% all'11% fra il 2008 e il 2021), in quelle meridionali disegna un andamento peculiare e sale dal 12% al 14% tra il 2008 e il 2015 ma successivamente si riduce fino al 10% nel 2021. Il risultato finale si traduce in una sostanziale stabilità del fenomeno e in una riduzione del gradiente geografico. Significative le differenze per età con una tendenza in aumento solo fra le generazioni più giovani ma in calo fra le persone più mature. Significativo anche il gradiente sociale, per difficoltà economiche che si mantiene costante nel tempo (Fig. 47).

L'eccesso ponderale infine aumenta con l'età, perché aumenta sia il sovrappeso che l'obesità, ma diventa una condizione meno frequente superati i 75 anni poiché l'indice di massa corporea è soggetto a variazioni legate a fattori biologici e patologici, per cui dopo questa età aumenta progressivamente la quota di persone che perdono peso indipendentemente dalla loro volontà, elemento questo potenzialmente fragilizzante. Se l'eccesso ponderale riguarda il 18% dei 18-24enni sale progressivamente al 54% dopo i 50 anni e raggiunge il 56% fra i 65-74enni per ridursi progressivamente dopo i 75 anni fino al 46% fra gli over 85enni.

Le differenze di genere e il gradiente sociale come quello geografico, in linea con quanto osservato per gli adulti si confermano anche dopo i 65 anni (PASSI d'Argento 2021).

Consumo di frutta e verdura

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

L'adozione di uno stile alimentare corretto e salutare si conferma un fattore protettivo per lo sviluppo di patologie cardiovascolari, respiratorie e neoplasie. Tra le cause di cancro prevenibili elencate nel WHO Global Status Report in NCDs, tutte relative allo stile di vita, vengono incluse l'inattività fisica, l'eccesso ponderale ma anche il basso consumo di frutta e verdura, di fibre e di calcio assunti con la dieta²⁴.

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

L'OMS raccomanda un consumo giornaliero di almeno 400 grammi di frutta e verdura, corrispondente a circa cinque porzioni da 80 gr (five a day).

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

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

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

I dati PASSI e PASSI d'Argento su consumo di frutta e verdura: un'analisi temporale per caratteristiche socio-anagrafiche

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

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

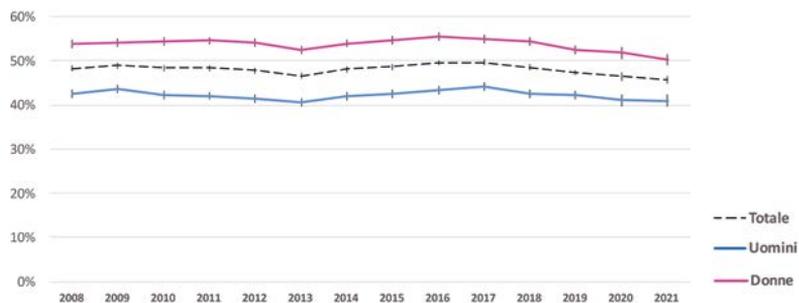
Definizioni operative degli indicatori su consumo di frutta e verdura

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

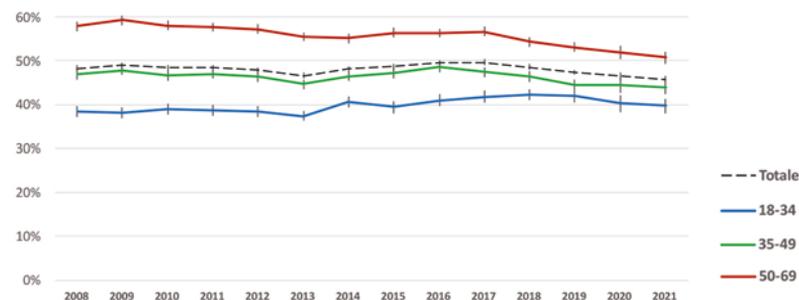
Five a day: quota di persone che consumano abitualmente almeno 5 porzioni di frutta e/o verdura al giorno (quantità giornaliera raccomandata pari a circa 400 gr)

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

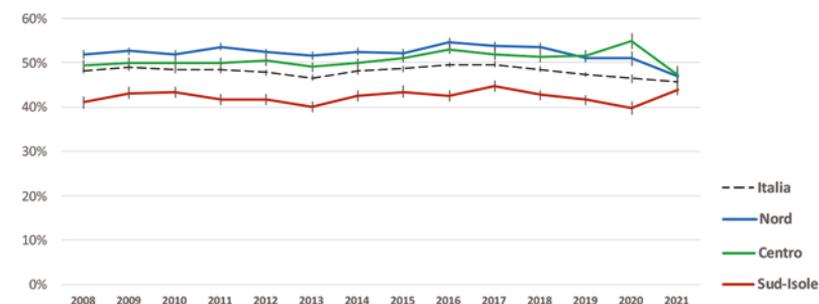
A Consumo giornaliero di frutta e verdura (3 o più porzioni) per genere



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



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



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

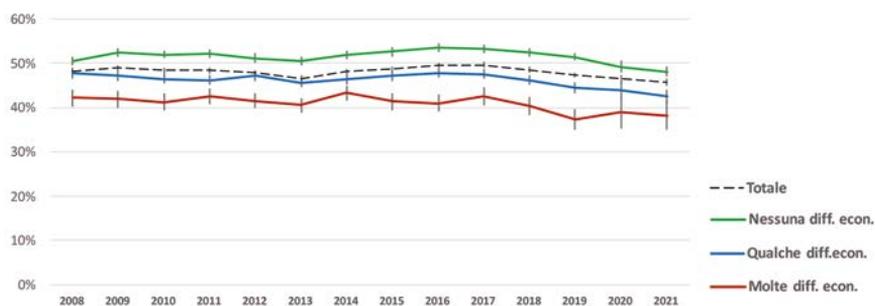


FIGURA 48. Consumo di frutta e verdura (3 o più porzioni al giorno) fra gli adulti di 18-69 anni residenti in Italia: trend temporali per genere (A), classi di età (B), macroarea di residenza (C) e difficoltà economiche (D)
PASSI 2008-2021.

Se l'adesione al *five a day* resta un'abitudine di pochi, i dati mostrano tuttavia che quasi la metà della popolazione (46%) consuma almeno 3 porzioni di frutta o verdura al giorno. Le caratteristiche di chi ha comunque questa buona abitudine, sono significativamente associate al genere femminile (50% vs 41% nel 2021), all'età (40% fra i 18-34enni, 44% fra 35-49enni; 51% fra 50-69enni), al vantaggio socioeconomico per risorse finanziarie o livello di istruzione (48% fra chi non ha difficoltà economiche vs 38% di chi ne riferisce molte), e alla residenza nelle regioni centro-settentrionali (47% nel Centro-Nord vs 44% nel Meridione).

Tra il 2008 al 2021 non si osservano cambiamenti significativi nella quota di chi consuma almeno 3 porzioni di frutta/verdura al giorno, anche se negli ultimi anni si nota una tendenza alla riduzione. Si mantengono le differenze per genere, area geografica di residenza e per determinanti sociali mentre si riducono le differenze per età perché da una parte aumenta leggermente la quota di consumatori giovani ma dall'altra si riduce quella di consumatori 50-69enni (Fig.48).

Anche per gli ultra 65enni l'adesione al *five a day* è scarsa e senza molte differenze fra i diversi gruppi della popolazione: fra gli intervistati nel 2021, il 42% ha dichiarato di consumare 1-2 porzioni quotidiane di frutta o verdura, il 47% 3-4 porzioni e appena il 10% ha dichiarato di raggiungere le 5 porzioni al giorno raccomandate (PASSI d'Argento 2021).

Dunque, anche se pochi fra gli ultra65enni raggiunge la quantità raccomandata di frutta e verdura, la gran parte (56%) ha dichiarato di consumarne fino a 3 porzioni al giorno. Questa percentuale si riduce con l'età (scende al 45% fra gli ultra85enni) ma non varia fra uomini e donne e come per gli adulti è più frequente nelle persone senza difficoltà economiche (61% vs 41% di chi ne riferisce molte) o più istruite e disegna lo stesso gradiente Nord-Sud (68 % nel Nord vs 52% fra i residenti nel Meridione).

Impatto della pandemia sugli stili di vita della popolazione italiana

Dall'analisi delle serie storiche dei fattori di rischio comportamentali descritte emerge che non ci sono stati grandi miglioramenti negli ultimi 15 anni e, ad eccezione della prevalenza di fumo di sigaretta che continua la sua lenta riduzione da oltre trenta anni, il consumo di alcol a rischio, la sedentarietà e l'eccesso ponderale, come il consumo di frutta e verdura complessivamente peggiorano o al più restano stabili.

Il fumo di sigaretta si è ridotto, ovunque nel Paese, fra gli uomini e fra le donne e in ogni classe di età ma senza coinvolgere in egual misura i diversi gruppi della popolazione e non mancano elementi su cui porre attenzione, come il fumo fra i giovani, fra le donne o la forte esposizione delle persone con maggiore svantaggio sociale.

Il consumo di alcol a "maggior rischio" sembra stabile dal 2010 ma è il risultato di andamenti opposti delle diverse componenti di questo indicatore composito e di miglioramenti in alcuni gruppi e peggioramenti in altri: aumenta nel Nord Italia (soprattutto il binge drinking e il consumo fuori pasto) ma non nel Centro-Sud, si riduce negli uomini ma c'è una tendenza in aumento fra le donne; resta stabile, peraltro a livelli allarmanti, fra i più giovani sotto i 25 anni.

La sedentarietà aumenta ovunque nel Paese, in particolar modo nel Sud Italia e fra i più giovani. Anche l'obesità è aumentata, anche se in modo contenuto, nel Sud come

nel Nord del Paese. Il consumo di frutta e verdura resta pressoché invariato ma con una tendenza alla riduzione in alcuni gruppi.

In questo stesso lasso di tempo infine le disuguaglianze sociali in questi fenomeni non si sono colmate, anzi talvolta sono aumentate. Con l'unica eccezione per alcune modalità di consumo di alcol a maggior rischio (*binge drinking* e bere fuori pasto), il consumo di alcol abituale elevato, il fumo, la sedentarietà, l'obesità e uno scarso consumo di frutta e verdura condividono lo stesso gradiente sociale e sono più frequenti fra le persone socialmente più svantaggiate, per difficoltà economiche ma anche per bassa istruzione. Così i determinanti comportamentali e i determinanti sociali della salute si concentrano negli stessi individui, aumentandone l'esposizione al rischio di malattia che poi si accompagna alla maggiore difficoltà di accesso alla prevenzione e alle cure e ad una maggiore vulnerabilità agli outcome di malattia²⁵⁻²⁷.

In questo scenario i dati raccolti in piena pandemia da Covid-19, durante il biennio 2020-2021, segnano un momento di accelerazione per lo più in senso peggiorativo su questi trend. L'impatto della pandemia è più visibile nel 2020 e sembra in parte rientrare nel 2021; è certamente diverso a seconda del fenomeno osservato e del gruppo di popolazione; si può considerare contenuto ma comunque è ben visibile e non sempre trascurabile.

Così si osserva che nel 2020, la discesa nella prevalenza di fumatori subisce una battuta di arresto; il dato 2020 non è sovrapponibile al dato 2019 e solo nel 2021 sembra ricominci la tendenza alla riduzione. La prevalenza di fumo invece nel gruppo di persone socialmente più vulnerabili per difficoltà economiche, che non era diminuita nel periodo pre-pandemico osservato e restava sostanzialmente stabile su valori elevati, va a registrare un incremento nel 2020 che solo in parte rientra l'anno successivo (Fig.41). Scende, più di quanto già osservato negli anni precedenti, anche l'attenzione dei medici e degli operatori sanitari all'abitudine tabagica dei loro assistiti: nel 2021, solo il 47% dei fumatori intervistati riferisce di aver ricevuto consiglio di smettere di fumare dal proprio medico o operatore sanitario nei 12 mesi precedenti l'intervista.

Le chiusure dei locali e le restrizioni imposte per il contenimento dei contagi da Sars-Cov-2 nel 2020 hanno certamente giocato un ruolo importante nel consumo di alcol, così si sono ridotte le occasioni di socialità e del bere in compagnia e dunque il *binge drinking* e il bere fuori pasto si riducono, significativamente, nel 2020, ma successivamente nel 2021 tendono a risalire a valori pre-pandemia. A fronte della riduzione del *binge drinking* o del bere fuori pasto, aumenta però il consumo abituale elevato, e questo è più visibile proprio in quei gruppi della popolazione che ne sono più coinvolti, le persone con maggiori difficoltà economiche o i 50-69enni, fra i quali si arresta la discesa che si andava osservando negli anni precedenti (Fig. 42-45).

Anche per la sedentarietà il 2020 segna l'anno di maggiore incremento di un trend già in crescita, per alcuni gruppi della popolazione più di altri, come per gli uomini o le persone più abbienti; anche in questo caso il dato 2021 sembra ritornare ai valori in linea con il trend pre-pandemia (Fig. 46).

Assente o meno chiaro invece l'impatto della pandemia sulla prevalenza di obesità (a meno di non notare un'oscillazione in aumento di obesità nel 2020 fra le persone con maggiori difficoltà economiche) (Fig. 47) o sul consumo di frutta e verdura (Fig. 48).

L'analisi condotta nel 2021 per tener conto della mancata partecipazione di alcuni territori, durante la pandemia da Covid-19, sul solo campione tratto dal pool di ASL partecipanti al PASSI continuativamente dal 2008 al 2021, metodologicamente più corretta, conferma comunque questi risultati.

L'impatto della pandemia si osserva non solo sugli stili di vita connessi alla salute ma anche su diversi altri aspetti legati alla prevenzione e alla gestione della salute che questi sistemi di sorveglianza indagano. Così si registra una riduzione significativa della quota di persone che si sottopone agli screening oncologici o di anziani che si sottopongono alle visite mediche di controllo (nel 2020 circa il 40% degli ultra65enni dichiara di aver rinunciato ad una visita medica o un esame diagnostico di cui aveva bisogno per chiusura degli studi medici o per timore del Covid-19); si riducono persino i controlli della emoglobina glicata fra i diabetici. Emergono anche nuove vulnerabilità nella salute mentale e la giovane età, la buona istruzione e vivere al Sud si caratterizzano come nuovi profili di rischio per i sintomi depressivi perdendo nel periodo pandemico la loro connotazione di caratteristiche "protettive"²⁸.

Insomma questi dati raccolti in piena pandemia, mettono in luce che questa emergenza sanitaria rischia seriamente di sottrarre risorse e attenzione alla prevenzione e anche alla gestione delle malattie croniche non trasmissibili.

La ricchezza di informazioni, la continuità di raccolta dati, la tempestività nel rilascio dei risultati caratterizzano i sistemi di sorveglianza come PASSI e PASSI d'Argento e ne rappresentano dei punti di forza, che consentono di far emergere le disuguaglianze sociali nella salute e nella prevenzione, di valutare i cambiamenti nel tempo su breve-medio-lungo periodo e consentono a Regioni e ASL di disporre, in tempi molto brevi, di dati utili a programmare, monitorare, valutare e ri-orientare, attraverso interventi e misure mirate, le azioni di prevenzione e promozione della salute, anche in situazioni emergenziali, come quella che stiamo ancora vivendo.

Ringraziamenti

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

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

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

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

BIBLIOGRAFIA

1. Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 3 marzo 2017. Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie. Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 109, 12 maggio 2017.
2. Baldissera S, Campostrini S, Binkin N, Minardi V, Minelli G, Ferrante G, Salmaso S, PASSI Coordinating Group. Features and initial assessment of the Italian Behavioral Risk Factor Surveillance System (PASSI), 2007–2008. *Prev Chronic Dis* 2011 Jan 8(1), A24. Epub 2010 Dec 15.

3. Baldissera S, Ferrante G, Quarchioni E, Minardi V, Possenti V, Carrozzi G, Masocco M, Salmaso S; PASSI Coordinating Group. Field substitution of nonresponders can maintain sample size and structure without altering survey estimates—the experience of the Italian behavioral risk factors surveillance system (PASSI). *Annals of Epidemiology*. 2014 Apr;24(4):241-5.
4. Contoli B, Carrieri P, Masocco M, Penna L, Perra A; PDA Study Group. PASSI d'Argento (Silver Steps): the main features of the new nationwide surveillance system for the ageing Italian population, Italy 2013-2014. *Ann Ist Super Sanita*. Oct-Dec 2016;52(4):536-542. doi: 10.4415/ANN_16_04_13
5. Ferrante G, Baldissera S, Moghadam PF, Carrozzi G, Trinito MO, Salmaso S. Surveillance of perceptions, knowledge, attitudes and behaviors of the Italian adult population (18-69 years) during the 2009-2010 A/H1N1 influenza pandemic. *Eur J Epidemiol*. 2011 Mar;26(3):211-9. doi: 10.1007/s10654-011-9576-3
6. Gigantesco A, Mirante N, Granchelli C, Diodati G, Cofini V, Mancini C, Carbonelli A, Tarolla E, Minardi V, Salmaso S, D'Argenio P. Psychopathological chronic sequelae of the 2009 earthquake in L'Aquila, Italy. *J Affect Disord*. 2013 Jun;148(2-3):265-71. doi: 10.1016/j.jad.2012.12.006.
7. Gigantesco A, D'Argenio P, Cofini V, Mancini C, Minardi V. Health-Related Quality of Life in the Aftermath of the L'Aquila Earthquake in Italy. *Disaster Med Public Health Prep*. 2016 Feb;10(1):11-5. doi: 10.1017/dmp.2015.91.
8. Contoli B, Possenti V, Minardi V, Binkin NJ, Ramigni M, Carrozzi G, Masocco M. What Is the Willingness to Receive Vaccination Against COVID-19 Among the Elderly in Italy? Data From the PASSI d'Argento Surveillance System. *Front Public Health*. 2021 Nov 5;9:736976. doi: 10.3389/fpubh.2021.736976. eCollection 2021.
9. Gruppo Tecnico Nazionale PASSI e PASSI d'Argento. "PASSI e PASSI d'Argento e la pandemia COVID-19. Primo Report nazionale dal Modulo COVID. Dicembre 2020". Istituto Superiore di Sanità [Rapporto ISS COVID-19 n. 5/2021].
10. Epicentro. Istituto Superiore di Sanità. La sorveglianza Passi. <https://www.epicentro.iss.it/passi> (ultimo accesso 15 maggio 2022)
11. Epicentro. Istituto Superiore di Sanità. La sorveglianza Pass d'Argento <https://www.epicentro.iss.it/passi-argento> (ultimo accesso 15 maggio 2022)
12. Masocco M, Minardi V, Contoli B. L'abitudine tabagica fra gli adulti in Italia dai dati della sorveglianza PASSI: cosa è cambiato nell'ultimo decennio? In: Università cattolica del Sacro Cuore [Ed.] *Rapporto Osservasalute 2020* p.60-64
13. World Health Organization. *Guidelines on physical activity and sedentary behaviour* Geneva: WHO; 2020. ISBN 978-92-4-001512-8 ISBN-13: 978-92-4-001513-5
14. Washburn RA, Smith KW, Jette AM, Janney CA. The physical activity scale for the elderly (PASE): Development and evaluation. *J Clin Epidemiol* 1993;46(2):153-62. doi: 10.1016/0895-4356(93)90053-4.
15. Washburn RA, McAuley E, Katula J, Mihalko SL, Boileau RA. The physical activity scale for the elderly (PASE): Evidence for validity. *J Clin Epidemiol* 1999;52(7):643-51. doi: 10.1016/s0895-4356(99)00049-9.
16. Nyholm M, Gullberg B, Merlo J, Lundqvist-Persson C, Råstam L, Lindblad U. The validity of obesity based on self-reported weight and height: Implications for population studies. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15:197-208.
17. Kuczmarski MF, Kuczmarski RJ, Najjar M. Effects of age on validity of self-reported height, weight, and body mass index: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Am Diet Assoc*. 2001;101:28-34.
18. Spencer EA, Appleby PN, Davey GK, Key TJ. Validity of self-reported height and weight in 4808 EPIC-Oxford participants. *Public Health Nutr*. 2002;5:561-5.
19. Rowland ML. Self-reported weight and height. *Am J Clin Nutr*. 1990;52:1125-33.
20. Niedhammer I, Bugel I, Bonenfant S, Goldberg M, Leclerc A. Validity of self-reported weight and height in the French GAZEL cohort. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:1111-17.
21. Lee DH, Shin A, Kim J, Yoo KY, Sung J. Validity of self-reported height and weight in a Korean population *J Epidemiol* 2011; 21(1):30-6.
22. Gorber SC, Tremblay M, Moher D, Gorber B. A comparison of direct vs. self-report measures for assessing height, weight and body mass index: a systematic review. *Obesity Reviews*. 2007; 8 (4): 307-326.
23. Ezzati M, Martin H, Skjold S, Vander Hoorn S, Murray CJL. Trends in national and state-level obesity in the USA after correction for self-report bias: analysis of health surveys. *J R Soc Med* 2006;99:250-257.
24. WHO 2011. Global status report on noncommunicable diseases 2010. https://www.who.int/chp/ncd_global_status_report/en/
25. Costa G, Baglio G, Costanzo G, Di Napoli A, Di Palma, R, Eugeni E, Fortino A, Frazzica RG, Petrelli A, Masocco M, Punzo O, Rosano A, Vella S, Braga M, Cislaghi C, Erba P, Latronico C. L'Italia per l'Equità nella salute. Mirisola C, Ricciardi G, Bevere F, Melazzini M (a cura di). Roma: Ministero della Salute; 2017
26. Venturelli F, Sampaolo L, Carrozzi G; PASSI Working Group, Zappa M, Giorgi Rossi P. Associations between cervical, breast and colorectal cancer screening uptake, chronic diseases and health-related behaviours: Data from the Italian PASSI nationwide surveillance *Prev Med*. 2019 Mar;120:60-70. doi: 10.1016/j.ypmed.2019.01.007
27. Gallo R, Minardi V, Contoli B, Pettinicchio V, Santoro V, Masocco M, Gruppo tecnico PASSI. Le disuguaglianze sociali nella prevenzione dei tumori secondo la Sorveglianza Passi. I dati 2015-18. [Atti del 52° Congresso Nazionale Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SItI), Perugia 16-19 ottobre 2019]. *Journal of preventive medicine and hygiene* 2019; Vol 60(3); Suppl 1, p.E205.
28. Gigantesco A, Minardi V, Contoli B, Masocco M. Depressive symptoms among adults in 2018-2019 and during the 2020 COVID-19 pandemic in Italy. *J Affect Disord*. 2022 Apr 23;309:1-8. doi: 10.1016/j.jad.2022.04.131. Online ahead of print. PMID: 35472470

4.7 Diritto all'oblio oncologico

Giordano Beretta

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

Vari fattori impattano sulla prevalenza (numero delle persone vive con una precedente diagnosi) delle patologie oncologiche. Ruolo rilevante è sostenuto dall'aumento della durata della vita media, dal momento che la senescenza è uno dei principali responsabili dell'aumento di incidenza, essendo la patologia oncologica più frequente all'avanzare dell'età. Ruolo altrettanto importante è dato anche dall'aumento dell'aspettativa di vita dopo la diagnosi di una patologia oncologica. I miglioramenti diagnostici, soprattutto nell'ambito delle conoscenze di biologia molecolare, consentono oggi una più accurata definizione di malattia (diagnosi e stadiazione), cui segue un trattamento sempre più mirato e con maggiori probabilità di risultato positivo. La diffusione degli screening -purtroppo interrottasi in parte nel periodo della pandemia- consente una diagnosi più precoce, con un conseguente incremento dell'indice terapeutico (risultati migliori a parità di trattamento). I miglioramenti dei trattamenti e la diffusione della multidisciplinarietà consentono, inoltre, una migliore strategia terapeutica con miglioramento dei risultati a lungo termine.

Tutti questi aspetti fanno sì che il numero di persone vive dopo una diagnosi di tumore sia stato, negli ultimi anni, sempre in incremento. Nel 2020, ultimo anno con dati statistici robusti pre-pandemia, è stata stimata una prevalenza di oltre 3 milioni e seicentomila pazienti prevalenti, circa il 37% in più di quanto osservato solo 10 anni prima, con un aumento annuo, in Italia, di circa il 3% all'anno. Ma chi sono questi pazienti?

I maggiori incrementi in 10 anni si sono osservati per gli uomini con tumore alla prostata (+85%) e per donne e uomini con tumori della tiroide (+ 79%); i pazienti vivi oltre 20 anni dopo la diagnosi sono incrementati del 45%.

Schematicamente possiamo suddividere i casi prevalenti in almeno 4 categorie:

- I soggetti in fase acuta, che sono comprensivi sia dei soggetti con diagnosi recente che dei soggetti che, dopo un trattamento primario, abbiano sperimentato una fase di remissione e successivamente una recidiva della malattia;
- I soggetti in cui la malattia sia cronicizzata, grazie agli avanzamenti terapeutici, in cui è presente una malattia in fase attiva, ma la stessa è sotto controllo con i trattamenti che consentono sopravvivenze lunghe e qualità di vita adeguata pur se con persistenza della malattia;
- I soggetti in fase terminale di malattia, in cui i trattamenti attivi contro la neoplasia non hanno più efficacia e per i quali sono indicati solo trattamenti sintomatici con lo scopo di migliorare la qualità della vita;
- Infine, i pazienti guariti.

Il termine guarito in oncologia è stato spesso sottoutilizzato, preferendogli termini come lungo-sopravvive o, addirittura, sopravvissuto. In realtà è da tempo noto che esistono pazienti che possono, con ragionevole probabilità, essere considerati guariti. In particolare, si assume che un paziente che abbia avuto una pregressa patologia oncologica sia da considerare guarito quando la sua attesa di vita risulti sovrapponibile a

quella delle persone di pari età e pari sesso, non determinando più la patologia oncologica un eccesso di mortalità rispetto alla popolazione generale. Ovviamente questo è un concetto statistico e non è possibile con certezza assoluta escludere per ogni singolo individuo la possibilità di morire per la patologia oncologica.

Posto quindi che è possibile definire una condizione di guarigione per il paziente oncologico, appare importante definire come essa possa essere calcolata.

Due sono gli strumenti che possono essere utili in questa analisi: (1) la frazione di guarigione, cioè il numero di pazienti affetti da quella patologia che non morirà per la patologia medesima; e (2) il tempo alla guarigione, cioè il tempo necessario perché, nella media dei soggetti con pregressa diagnosi, la patologia oncologica non determini rischio aggiuntivo di morte.

Per precisione statistica, il dato andrebbe analizzato per singole fasce di età. Infatti in un soggetto più anziano le cause di mortalità competitiva, determinate da altre patologie tipiche dell'avanzare dell'età, sono talmente numerose che superano il rischio di mortalità per tumore. Esistono, però, delle patologie in cui la frazione di guarigione è così elevata ed il tempo alla guarigione così breve che, oltre ogni ragionevole dubbio, il paziente può essere considerato guarito trascorso un certo tempo dalla diagnosi, essendo il rischio aggiuntivo di morte così basso da non essere rilevante anche in assenza di mortalità competitiva. Inoltre, il rischio di morte per la patologia oncologica è influenzato, oltre che dalla tipologia di neoplasia, dallo stadio alla diagnosi e dalla disponibilità di trattamenti curativi.

Le frazioni di cura variano da oltre il 90% per i pazienti di età inferiore ai 45 anni con tumori della tiroide e del testicolo a meno del 10% per pazienti di tutte le età con tumori del fegato o del pancreas.

È ragionevole, quindi, affermare che per ogni patologia oncologica andrebbero stabiliti tempi differenti per definire una persona "guarita". Tuttavia, nella stragrande maggioranza dei casi, una persona libera da malattia oltre i dieci anni dal termine del trattamento può, in assenza di recidiva, essere considerata realmente guarita. Fanno eccezione a questa regola alcune neoplasie in cui il tempo di guarigione è più lungo, e le neoplasie insorte nell'età infantile ed adolescenziale in cui tale tempo può essere ragionevolmente ridotto a cinque anni.

Il fatto che una persona a cui è stata diagnosticata una patologia oncologica possa essere considerata guarita rappresenta un radicale cambiamento di paradigma: da "cancro male incurabile" a "cancro unica patologia cronica da cui si può guarire"; non necessariamente si guarisce, questo purtroppo non è ancora il caso, e difficilmente lo sarà in assoluto in futuro, però si può guarire. Questo cambio di paradigma può diventare anche un elemento motivante per l'adesione agli screening, una volta che si sia compreso che la guarigione è tanto più facile quanto più precoce è la diagnosi. La definizione di paziente oncologico guarito può, quindi, avere anche un ruolo positivo per la sanità pubblica.

Sebbene il paziente oncologico possa, nel suo percorso, giungere ad un punto in cui può essere considerato guarito dal punto di vista medico, questo spesso non corrisponde ad una guarigione giuridica e sociale.

Il/la paziente oncologico/a guarito/a rischia di incontrare concrete difficoltà nella sua vita quotidiana quando, ad esempio, cerchi di stipulare una assicurazione sulla vi-

ta, o richieda un mutuo od un finanziamento bancario per avviare una attività. Meno difficoltà, o quanto meno non difficoltà esplicite, incontra nel mondo del reinserimento lavorativo, ma la situazione professionale delle persone con diagnosi di cancro ha dimostrato di deteriorarsi considerevolmente due anni dopo la diagnosi. Può, inoltre, avere un più impegnativo percorso di adozione, sebbene non ci sia alcuna norma che controindichi l'adozione neppure a pazienti che non è possibile dichiarare guariti, in assenza di un rischio di morte immediata. La problematica presenta aspetti culturali che richiedono la necessità di una informazione per tutti i cittadini (e spesso anche per la classe medica) e di formazione specifica per taluni operatori, quali ad esempio i magistrati, con impatti reali nel mondo assicurativo e bancario. In effetti, una diagnosi di cancro è ancora considerata equivalente a una ridotta aspettativa di vita e lo stigma rimane, indipendentemente dalle condizioni effettive della cura o alla cronicizzazione della malattia cronica.

Proprio sulla base di queste difficoltà alcuni Stati Europei hanno promulgato delle leggi *ad hoc* per definire i termini secondo i quali le compagnie assicurative possono richiedere informazioni circa una pregressa patologia oncologica. Capostipite di questo percorso è stata la Francia che ha dapprima, nel 2015, stilato un protocollo con le Società assicuratrici che escludeva la possibilità di richiedere informazioni circa il passato oncologico di pazienti liberi da malattia da dieci anni, se la malattia era insorta in età adulta, o 5 anni in caso di patologia insorta in soggetti minorenni. Dopo circa due anni questo protocollo è stato sostituito da una legge a cui sono state allegate tabelle per definire anche le situazioni in cui il tempo dalla diagnosi per limitare la richiesta di informazioni debba essere addirittura inferiore a quanto previsto dalla normativa generale sulla base del tipo di patologia e dello stadio alla diagnosi.

La Francia è poi stata seguita dal Lussemburgo, dal Belgio, dall'Olanda, che hanno promulgato leggi simili e, successivamente, dal Portogallo, nella cui legge, estesa anche ad altre patologie croniche, è vietato anche di richiedere informazioni per una patologia in cui non si sia ancora raggiunta la guarigione ma si sia mitigato il rischio, aprendo quindi la strada ad una futura gestione dei malati cronici. Ultimamente, la Francia ha promulgato un'altra legge che prevede sanzioni per le compagnie assicuratrici che non rispettino quanto previsto dalla precedente normativa.

Infine, la risoluzione del Parlamento europeo del 16 febbraio 2022 su “Rafforzare l'Europa nella lotta contro il cancro – verso una strategia globale e coordinata” invita gli Stati membri a promuovere la permanenza sul lavoro dei sopravvissuti al cancro, la capacità di tornare al lavoro e migliorare il reinserimento nelle attività sociali e nel mercato del lavoro, nonché a favorire misure per la loro riabilitazione. Invita, inoltre, tutti gli Stati membri a garantire a tutti i pazienti europei il diritto all'oblio 10 anni dopo la fine del trattamento e fino a cinque anni dopo la fine del trattamento per i pazienti la cui diagnosi è stata fatta prima dell'età di 18 anni.

Nel febbraio 2022 la Commissione Europea nell'ambito del piano oncologico europeo ha quindi auspicato che tutti gli Stati membri si dotino di una legge sul “Diritto all'Oblio Oncologico”; e non limitandosi a esplicitare tale concetto auspica che ciò avvenga entro il 2025.

Diventa quindi necessario attuare anche in Italia una legge sul “Diritto all'Oblio”. In Italia il tema è stato sollevato già da anni. Nel 2005 FAVO aveva effettuato una

richiesta alla Commissione Europea per una legge sul Diritto all'Oblio Oncologico. Dopo anni di silenzio nel novembre del 2021, diversi attori (ROPI, AIOM, Fondazione AIOM, Fondazione Veronesi) hanno sviluppato il tema con simposi WEB, incontri alla Camera dei Deputati, articoli di stampa. Su tale base, Fondazione AIOM ha deciso di lanciare una campagna di raccolta firme a sostegno della proposta di una legge sul Diritto all'Oblio Oncologico, accompagnata da una campagna social per diffondere la conoscenza del problema della discriminazione del paziente oncologico guarito a tutta la cittadinanza. A tale campagna hanno aderito diverse società scientifiche, associazioni di pazienti e di cittadini e sono state raccolte oltre 74.000 firme in meno di 6 mesi. L'obiettivo della campagna è raccogliere 100.000 firme per rivolgersi alle istituzioni per la promulgazione di una legge. La campagna è corredata da un sito web (dirittoallobliotumori.org) e da uno slogan "io non sono il mio tumore" e verranno realizzate delle camminate non competitive a sostegno della stessa.

Nel frattempo sono state presentate diverse proposte di legge: la prima nel febbraio 2022 a firma della senatrice Boldrini e sostenuta maggiormente dal centro-sinistra, la seconda nel maggio 2022 a firma della senatrice Binetti con la collaborazione dell'onorevole Quagliariello e sostenuta dal centro-destra. Questi due disegni di legge sono stati unificati nella discussione in commissione giustizia iniziata alla fine di giugno 2022. Nel frattempo è stato presentato alla metà di luglio 2022 un disegno di legge proposto dalla Senatrice Conzatti di Italia Viva, sostituito successivamente con una modifica del disegno da parte della stessa senatrice il cui testo non è ancora disponibile ma che è stato aggiunto alla discussione degli altri due. Infine la senatrice Gaudio del Movimento 5 Stelle nel luglio 2022 ha presentato un ulteriore disegno di legge. Tutti questi disegni di legge, pur con lievi differenze nel numero e nella definizione degli articoli, concordano sui tempi di oblio in 10 anni per i tumori dell'età avanzata e 5 anni nel caso dei tumori dei minori, con quindi una sostanziale concordanza tra quasi tutte le forze politiche.

Da ultimo occorre però considerare le perplessità delle compagnie assicurative e degli istituti bancari che temono una difficoltà nella loro gestione economica qualora una legge sul Diritto all'Oblio venisse approvata, per il rischio di impresa che questa potrebbe comportare.

È necessario pertanto sintetizzare la dimensione numerica. Nella globalità dei pazienti prevalenti i pazienti vivi oltre 10 anni dalla diagnosi sono, sulla base dei dati AIOM-AIRTUM del 2020, 1.411.177. Non tutti questi pazienti presentano le caratteristiche per poter definire un diritto all'oblio che non prevede solo il tempo intercorso dalla diagnosi ma anche l'assenza di recidiva ed il termine dei trattamenti, sempre in assenza di malattia, da almeno 10 anni. Di questo milione e quattrocentomila persone, considerando la frazione di guarigione e il tempo alla cura, il numero di persone a maggior rischio di morte per la malattia oncologica oscilla tra 60.251 e 214.363 a secondo della tipologia di calcolo, cioè tra il 4 ed il 15%. Nella realtà, però, la maggior quota parte di questi pazienti a rischio di morte per la malattia oncologica appartiene al gruppo di pazienti recidivati in precedenza e che hanno cronicizzato la malattia con un trattamento tuttora in atto, essendo le recidive tardive, dopo i 10 anni, sostanzialmente minimali. La definizione di assenza di malattia e trattamento da 10 anni esclude quindi la quasi globalità dei pazienti a residuo rischio di morte dal conteggio dei sog-

getti in cui il diritto all'oblio è applicabile. Occorre inoltre segnalare che una grande parte dei soggetti che hanno avuto la patologia in età adulta raggiunge i dieci anni dalla fine del trattamento in una età in cui il rischio di morte è generalmente elevato. Inoltre, dal momento che i pazienti oncologici sono sottoposti ad esami di controllo in maniera più assidua rispetto alla popolazione generale gli stessi vanno considerati a più basso rischio di morte per altre patologie.

La mancanza di dati epidemiologici reali su tali aspetti rende difficile quantificare la dimensione del problema nel modo migliore possibile ma è chiaro che il rischio per le società assicuratrici e gli istituti di credito è verosimilmente molto limitato.

Discorso a parte è quello relativo alle persone con patologia oncologica occorsa in età infantile ed adolescenziale, situazione in cui la frazione di guarigione è molto più elevata per molte patologie con tempo alla guarigione più breve. Queste persone sono proprio quelle che, guarite dal cancro e avendo davanti a loro una lunga vita, potranno richiedere l'accesso ai servizi assicurativi e bancari per costruire il proprio futuro e non dovrebbero essere discriminati per un "incidente di percorso" che hanno completamente lasciato alle spalle.

Sulla base di tutte queste considerazioni non si vede quindi il motivo per cui una legge sul diritto all'oblio oncologico non abbia motivo di essere parte della nostra legislatura.

È una legge etica, è una battaglia di civiltà che dobbiamo assolutamente ottenere.

BIBLIOGRAFIA

1. I numeri del cancro 2021 AIOM-Registri Tumori Italiani-SIAPEC-PASSI-PASSI D'ARGENTO-ONS-Fondazione AIOM
2. S. Guzzinati et al. Characteristics of people living in Italy after a cancer diagnosis in 2010 and projections to 2020. *BMC Cancer* [2018] 18:169
3. L. Dal Maso et al. Long-term survival, prevalence, and cure of cancer: a population-based estimation for 818 902 Italian patients and 26 cancer types. *Annals of Oncology* 25: 2251–2260, 2014
4. P. Tralongo et al. Major patterns of cancer cure: Clinical implications. *Eur J Cancer Care*. 2019;28:e13139.
5. O. Boussaria et al. A new approach to estimate time-to-cure from cancer registries data. *Cancer Epidemiology* 53 [2018] 72–80

Consiglio Direttivo Nazionale AIOM 2021-2023

PRESIDENTE

Dr. Saverio Cinieri

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

PRESIDENTE ELETTO

Dr. Francesco Perrone

Unità sperimentazioni cliniche – Istituto Tumori –
Fondazione Pascale – Napoli

SEGRETARIO NAZIONALE

Prof. Massimo Di Maio

Dipartimento di Oncologia – Università di Torino – AO
Ordine Mauriziano – Torino

TESORIERE NAZIONALE

Prof. Antonio Russo

Dipartimento di Oncologia – U.O.C. Oncologia Medica –
Az. Osp. Univ. Paolo Giaccone – Palermo

CONSIGLIERI NAZIONALI

Prof.ssa Rossana Berardi

Clinica Oncologica – Ospedali Riuniti – Università
Politecnica delle Marche – Ancona

Dr.ssa Rita Chiari

Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord –
Presidio San Salvatore Muraglia – Pesaro

Prof. Giuseppe Curigliano

Divisione Sviluppo Nuovi Farmaci per Terapie
Innovative – Istituto Europeo di Oncologia – Università
di Milano

Dr. Ugo De Giorgi

Oncologia Medica – Istituto Scientifico Romagnolo IRST
IRCCS – Meldola (FC)

Prof. Matteo Lambertini

U.O. Clinica di Oncologia Medica – Ospedale Policlinico
San Martino – Università di Genova IRCCS

Dr. Filippo Pietrantonio

U.O. Oncologia Medica 1 – Istituto Nazionale Tumori
Fondazione IRCCS – Milano

Prof. Nicola Silvestris

U.O.C. Oncologia Medica con Hospice, Dipartimento
di Patologia Umana – A.O. Universitaria G. Martino –
Messina

Dr. Marcello Tucci

S.C. Oncologia – Ospedale Cardinal Massaia – ASL
AT – Asti

Consiglio Direttivo AIRTUM

PRESIDENTE

Fabrizio Stracci

Registro Tumori Umbro di Popolazione
Sezione di Sanità Pubblica – Dipartimento di Medicina e
Chirurgia, Università di Perugia

VICE PRESIDENTI

Gemma Gatta

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

Walter Mazzucco

Dipartimento PROMISE Università degli Studi di
Palermo, U.O.C. Epidemiologia Clinica con Registro
Tumori, A.O.U.P. "Paolo Giaccone"

TESORIERE

Angelo D'Argenzio

Osservatorio Epidemiologico regionale – Regione
Campania

MEMBRI

Ettore Bidoli

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

Simona Carone

SC Statistica e Epidemiologia – RTPuglia- sez. Asl
Taranto

Maurizio Castelli

Registro Tumori – Dipartimento di Prevenzione –
Azienda USL Valle d'Aosta

Susanna Vitarelli

Registro Tumori Regione Marche – Università di
Camerino

Consiglio di Amministrazione Fondazione AIOM 2021-2023

PRESIDENTE

Giordano Beretta

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

VICE-PRESIDENTE

Antonella Campana

INCONTRADONNA Onlus

SEGRETARIO

Angela Toss

Unità di Genetica Oncologica, Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena

TESORIERE

Domenico Corsi

Direttore UOC Oncologia Ospedale San Giovanni Calibita Fatebenefratelli Isola Tiberina Roma

CONSIGLIERI

Nicla La Verde

Direttore UOC Oncologia, Ospedale Sacco – Polo Universitario Milano

Ornella Campanella

Presidente e cofondatrice dell'Associazione nazionale aBRCAdelta

Lucia Belli

Infermiera WGN Mandato 2021-2023

Daniele Farci

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

Monica Forchetta

Presidente Associazione APaIM Associazione Pazienti Italia con Melanoma

Consiglio Direttivo ONS

Manuela di Giacomo

Abruzzo

Francesca Sanseverino, Rosario Festa, Aldo Cammarota, Michele La Bianca

Basilicata

Francesca Fratto, Teresa Landro, Anna Giorno, Annalisa Spinelli, Angelo Brutto

Calabria

Angelo D'Argenzio

Campania

Priscilla Sassoli de' Bianchi, Debora Canuti

Emilia-Romagna

Antonella Franzo, Giulio Menegazzi

Friuli-Venezia Giulia

Diego Baiocchi, Alessandra Barca

Lazio

Luigina Ada Bonelli

Liguria

Silvia Deandrea, Claudia Lobascio

Lombardia

Giuseppe Feliciangeli

Marche

Angelo Marcheggiani

Molise

Carlo Senore, Livia Giordano

Piemonte

Fabio Vittadello

Provincia Autonoma di Bolzano

William Mantovani

Provincia Autonoma di Trento

Neh Ludoff Albano

Puglia

Pierina Tanchis

Sardegna

Gabriella Dardanoni, Lucia Li Sacchi

Sicilia

Paola Mantellini, Francesca Battisti, Marco Zappa

Toscana e Coordinamento ONS

Stefania Prandini

Umbria

Mauro Ruffier

Valle d'Aosta

Elena Narne

Veneto

Martina Rossi

Segreteria ONS

Gruppo Tecnico Nazionale PASSI e PASSI d'Argento

RESPONSABILE SCIENTIFICO

Maria Masocco

CNaPPS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

COMPONENTI

Valentina Minardi

CNaPPS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Benedetta Contoli

CNaPPS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Nicoletta Bertozzi

Dipartimento di Sanità pubblica Ausl Romagna, Cesena

Stefano Campostrini

Dipartimento di economia, Università Ca' Foscari, Venezia

Giuliano Carrozzi

Dipartimento di sanità pubblica, Ausl Modena

Marco Cristofori

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

Angelo D'Argenzio

Igiene, Sicurezza Luoghi di Lavoro e OER, Regione Campania, Napoli

Amalia Maria Carmela De Luca

Asp Catanzaro, Catanzaro

Pirous Fateh-Moghadam

Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Trento

Susanna Lana

CNaPPS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Valentina Possenti

CNaPPS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Mauro Ramigni

Dipartimento di Prevenzione, Aulss 2 Marca Trevigiana, Treviso

Massimo Oddone Trinito

Dipartimento di Prevenzione, Asl Roma 2

Stefania Vasselli

Ministero della Salute, Roma

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

Consiglio Direttivo SIAPEC-IAP

PRESIDENTE

Anna Sapino

Direttore del Dipartimento di Scienze Mediche – Università di Torino – Direttore Scientifico Istituto di Ricerca sul Cancro FPO-IRCCS, Candiolo (TO)

PRESIDENTE ELETTO

Filippo Fraggetta

Direttore Anatomia Patologica – Azienda Ospedaliera per l’Emergenza “Cannizzaro”, Catania

SEGRETARIO TESORIERE

Emanuela Bonoldi

Direttore SC Anatomia Istologia Patologica e Citogenetica – Dipartimento Medicina di Laboratorio – Niguarda Cancer Center, Milano

CONSIGLIERI

Antonina Parafioriti

Direttore U. O. C. Anatomia Patologica – ASST Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini-Cto, Milano

Gianfranco Zannoni

Professore Associato Direttore di Unità Operativa Dipartimentale di Ginecopatologia e Patologia Mammaria, Fondazione Policlinico Agostino Gemelli – Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma

Ezio Fulcheri

Professore Associato in Anatomia Patologica – Università degli Studi di Genova, Responsabile UOSD Patologia Feto Perinatale e Ginecologica IRCCS – Istituto Giannina Gaslini, Genova

Emanuela Bonoldi

Direttore SC Anatomia Istologia Patologica e Citogenetica – Dipartimento Medicina di Laboratorio – Niguarda Cancer Center, Milano

RAPPRESENTANTE UNIVERSITARI/IRCCS

Eugenio Maiorano

Professore Ordinario di Anatomia Patologica – Università degli Studi di Bari “Aldo Moro”

RAPPRESENTANTE OSPEDALIERI/PRIVATI

Luca Molinaro

Dirigente Medico Dipartimento di Scienze Mediche, Anatomia Patologica II – Città della Salute e della Scienza di Torino – Presidio Molinette, Torino

CONSIGLIERI JUNIORES

Vincenzo L’Imperio

Dirigente Medico Pathology Department – ASST Monza, UNIMIB

COMITATO CITOLOGIA

Guido Fadda

Professore Associato di Anatomia Patologica – Università Cattolica del Sacro Cuore – Fondazione Policlinico Universitario – Agostino Gemelli IRCCS, Roma

Giovanni Negri

Dirigente medico in Anatomia Patologica – Servizio di Anatomia Patologica – Ospedale Centrale di Bolzano

COORD. CONSULTA NAZIONALE

Maria Guido

Professore Ordinario Dipartimento di Medicina -DIMED, Università degli Studi di Padova, Dipartimento di Anatomia Patologica, diagnostica molecolare e citogenetica – AULSS2 Marca Trevigiana

Luca Saragoni

Dirigente Medico U.O. Anatomia Patologica, ospedale G.B. Morgagni – L. Pierantoni, Forlì

Federico Tallarigo

Direttore UOC Anatomia Patologica Ospedale San Giovanni di Dio ASP Crotone

DIREZIONE PATHOLOGICA

Mattia Barbareschi

Direttore UOM Anatomia ed Istologia Patologica – Ospedale S. Chiara di Trento

RAPPRESENTANTE APOF

Giacomo Dell’Antonio

Dirigente Medico coordinatore – Ospedale San Raffaele di Milano

RAPPRESENTANTE AITIC

Moris Cadei

Sezione di Anatomia Patologica, Dipartimento Medicina Molecolare e Traslazionale (DMMT) – Università degli Studi di Brescia

Realizzato grazie alla sponsorizzazione non condizionante di



GILEAD

Creating Possible



I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2022



**Associazione Italiana
di Oncologia Medica**
Via Enrico Nöe, 23 – 20133 Milano
tel. +39 02 70630279
fax +39 02 2360018
aiom.segretario@aiom.it
www.aiom.it



Associazione Italiana Registri Tumori
via Ricciarelli, 29
[c/o Inferenze s.c.a r.l.] – 20133 Milano
segreteria.airtum@registri-tumori.it



Fondazione AIOM
Via Enrico Nöe, 23 – 20133 Milano
tel. +39 02 26683335
fondazioneaiom@fondazioneaiom.it
presidente@fondazioneaiom.it
www.fondazioneaiom.it



Osservatorio Nazionale Screening (ONS)
Istituto per lo studio, la prevenzione e la
rete oncologica (ISPRO)
Villa delle Rose, Via Cosimo il Vecchio 2
50139 Firenze
tel. + 39 055 4223846 711
segreteriaons@ispro.toscana.it
www.osservatorionazionale screening.it



**Centro Nazionale di Prevenzione delle
Malattie e Promozione della Salute**
Istituto Superiore di Sanità
V.le Regina Elena, 299
00161 Roma
passi@iss.it
www.epicentro.iss.it/passi/
www.epicentro.iss.it/passi-argento/



**Società Italiana di Anatomia Patologica
e di Citopatologia Diagnostica**
Piazza dell'Ospedale Maggiore, 3
20162 Milano
presidente@siapec.it
segretario@siapec.it
Segreteria Amministrativa SIAPEC Servizi
Via Massimo d'Azeglio, 8 – 90143 Palermo
tel. +39 091 306887
segreteria@siapecservizi.it

In questa dodicesima edizione dei “Numeri del cancro in Italia” tornano i dati aggiornati di incidenza dei tumori, un'importante misura epidemiologica assente nella scorsa edizione. La pandemia da Covid-19 ha, infatti, aumentato le difficoltà di produrre stime sulle incidenze delle neoplasie, insieme a numerosi cambiamenti nella pratica medica dovuti ai tentativi di arginare l'emergenza sanitaria.

Nel 2022, in Italia, sono stimate 390.700 nuove diagnosi di tutti i tumori. Erano 376.600 nel 2020. L'aumento del numero assoluto dei casi nel 2022 pone interrogativi per i quali attualmente non ci sono risposte esaurienti. È però importante rafforzare le azioni per contrastare il ritardo diagnostico e per favorire la prevenzione secondaria e, soprattutto, primaria, tramite il controllo dei fattori di rischio a partire dal fumo di tabacco, dall'obesità, dalla sedentarietà, dall'abuso di alcol e dalla necessità di favorire le vaccinazioni contro le infezioni note per causare il cancro.

Il cancro è, infatti, la patologia cronica potenzialmente più prevenibile e, oggi, anche più curabile rispetto al passato. Un sincero ringraziamento a quanti hanno contribuito alla realizzazione di questa dodicesima edizione del volume, agli operatori dei Registri Tumori, agli anatomo-patologi, agli oncologi, all'Osservatorio Nazionale Screening, all'Istituto Superiore di Sanità e a tutti gli operatori sanitari che ogni giorno sono impegnati nell'offrire assistenza e cura ai pazienti oncologici.