

I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2011



A cura di:



Intermedia editore

Via Malta 12/B – 25124 Brescia

Tel. 030.226105 – fax. 030.2420472

intermedia@intermedianews – www.medinews.it

Introduzione

Uno strumento utile per tutti. Non solo per gli addetti ai lavori, oncologi ed epidemiologi, ma anche per i cittadini e le Istituzioni. Questa pubblicazione nasce dall'esigenza di colmare un vuoto. Finora nessuno di noi disponeva di un testo agile e di facile lettura che contenesse i numeri del cancro relativi all'anno in corso. Quanti nuovi tumori saranno diagnosticati in Italia nel 2011? Quanti saranno i decessi per tumore nel 2011? Qual è l'effetto dell'invecchiamento della popolazione sulle diagnosi di cancro? Sono solo alcune delle domande a cui intende rispondere questo volume, che trae ispirazione dal prestigioso "Cancer Facts & Figures" della American Cancer Society.

Il numero di malati di cancro in Italia è in netto aumento, data la copresenza di una serie di fattori che vanno dall'invecchiamento demografico, all'avanzamento e alla maggiore diffusione delle tecniche diagnostiche, alla migliorata efficacia dei trattamenti. Quella oncologica è una patologia di massa che non può più essere considerata solo sotto il profilo della risposta all'emergenza sanitaria, ma necessita di forme di supporto prolungate nel tempo, comprendendo misure che facilitino il reinserimento sociale e lavorativo. Disporre di dati epidemiologici costantemente aggiornati potrà permettere a tutti gli attori della sanità di pianificare al meglio gli interventi necessari. In un momento di contrazione delle risorse disponibili, razionalizzare le spese rappresenta la sfida decisiva. È evidente come le campagne di prevenzione siano decisive per trasmettere ai cittadini messaggi chiari sull'importanza di uno stile di vita sano (attività fisica, no al fumo e dieta corretta). Non solo. Nel capitolo sui confronti geografici nazionali risulta chiaramente come, per quanto riguarda la sopravvivenza, si mantenga ancora un divario Nord-Sud, a sfavore delle Regioni meridionali. La disparità territoriale delle cure si traduce nel mancato accesso alle terapie per alcuni malati di tumore. Siamo perfettamente consapevoli dell'importanza di ade-

guarsi alla realtà sanitaria, sempre più regionalizzata. Ma il nostro ruolo è anche quello di garantire un monitoraggio costante. Le disparità regionali nelle condizioni assistenziali dei pazienti oncologici hanno implicazioni significative sui costi sociali. I risparmi, pur necessari, vanno previsti su altri aspetti, di minore gravità, dell'assistenza sanitaria.

In questo volume non ci siamo limitati a scattare una fotografia dell'esistente, ma siamo andati oltre. Un capitolo infatti è dedicato all'esame degli andamenti temporali di incidenza e mortalità, essenziale per valutare l'efficacia degli interventi preventivi e dei nuovi trattamenti. E abbiamo voluto anche guardare oltre i confini del nostro Paese.

Nel capitolo dedicato ai confronti geografici internazionali abbiamo analizzato l'incidenza e la mortalità in Italia rispetto a quelle dei Paesi Scandinavi (NORDCAN), del sistema di registrazione statunitense (SEER) e di quello della Gran Bretagna. Questa pubblicazione è la prima di una serie che porterà, ogni anno, ad un costante aggiornamento dei dati.

Nel capitolo dedicato alle singole neoplasie, oltre ai cosiddetti *big killer* (tumore della mammella, della prostata, del polmone e del colon-retto), abbiamo approfondito il carcinoma dello stomaco, del pancreas e del fegato. Nelle prossime edizioni daremo sicuramente spazio anche ad altre neoplasie.

Infine un ringraziamento particolare a tutti coloro che hanno permesso che questa iniziativa prendesse forma: il tavolo di lavoro AIOM-AIRTUM, i Consigli Direttivi AIOM e AIRTUM e i Registri tumori dell'AIRTUM.

Marco Venturini

Presidente AIOM

Stefano Ferretti

Segretario AIRTUM

Consiglio direttivo nazionale AIOM

Mandato 2011-2013

Marco Venturini

Ospedale Sacro Cuore – Don Calabria di Negrar (VR)
(Presidente)

Stefano Cascinu

Azienda Ospedaliero-Universitaria Umberto I – Lancisi - Salesi di Ancona
(Presidente eletto)

Carmine Pinto

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
(Segretario)

Stefania Gori

Ospedale S. Maria della Misericordia di Perugia
(Tesoriere)

Consiglieri:

Massimo Aglietta

Istituto Ricerca e Cura del Cancro di Candiolo (TO)

Giuseppe Altavilla

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Messina

Editta Baldini

Ospedale “Campo di Marte” di Lucca

Giovanni Bernardo

Fondazione S. Maugeri IRCCS di Pavia

Saverio Cinieri

ASL di Brindisi

Fabio Puglisi

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine

Pierosandro Tagliaferri

Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro
– Fondazione Tommaso Campanella

Giuseppe Tonini

Università Campus Bio-Medico di Roma

Consiglio direttivo AIRTUM

Stefano Ferretti

*Registro Tumori della provincia di Ferrara
(Segretario)*

Emanuele Crocetti

*Registro Tumori Toscano
(Vicesegretario)*

Fabio Falcini

*Registro Tumori della Romagna
(Vicesegretario)*

Paola Pisani

*Registro Tumori Infantili del Piemonte
(Tesoriera)*

Mario Fusco

*Registro Tumori di popolazione della Regione
Campania*

Anselmo Madeddu

Registro Tumori di Siracusa

Lucia Mangone

Registro Tumori Reggio

Arturo Iannelli

Registro Tumori della provincia di Salerno

Tavolo di lavoro AIOM-AIRTUM

AIOM**Giuseppe Altavilla**

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Messina

Massimo Di Maio

*Istituto Nazionale Tumori – Fondazione G. Pascale di
Napoli*

Stefania Gori

Ospedale S. Maria della Misericordia di Perugia

Maria Teresa Ionta

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari

Carmine Pinto

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

Valter Torri

*Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri” di
Milano*

Marco Venturini

Ospedale Sacro Cuore – Don Calabria di Negrar (VR)

AIRTUM**Stefano Ferretti**

Registro Tumori della provincia di Ferrara

Emanuele Crocetti

Registro Tumori Toscano

Fabio Falcini

Registro Tumori della Romagna

Carlotta Buzzoni

Registro Tumori Toscano

AIRTUM Working Group

Indice

Introduzione	3
Consiglio direttivo nazionale AIOM	5
Consiglio direttivo AIRTUM	6
Tavolo di lavoro AIOM-AIRTUM	6
1. Dati generali	9
Cos'è il cancro?	9
Il cancro può essere prevenuto?	10
Qual è il rischio di ammalarsi di tumore?	10
Quanti nuovi tumori saranno diagnosticati in Italia nel 2011?	11
Quali sono i tumori più frequenti?	11
Quanti saranno i decessi per tumore in Italia nel 2011	12
Qual è l'effetto dell'invecchiamento della popolazione sulla diagnosi di tumore?	14
Qual è la sopravvivenza dei pazienti con tumore?	17
Come cambia la sopravvivenza a distanza dalla diagnosi di tumore?	19
2. Dati di prevalenza	21
Cos'è la prevalenza?	21
Quanti sono gli italiani che convivono con la diagnosi di tumore?	21
L'andamento della prevalenza nel tempo: confronto 1992-2006	25
3. Gli andamenti temporali	27
Gli andamenti temporali di incidenza e mortalità	27
4. Confronti geografici nazionali	37
Incidenza	37
Mortalità	39
Sopravvivenza	41
Prevalenza	42
5. Confronti geografici internazionali	43
6. Neoplasie per singole sedi	47
A. Carcinoma della mammella	47
B. Carcinoma della prostata	54
C. Carcinoma del polmone	58
D. Carcinoma del colon-retto	63
E. Carcinoma dello stomaco	67
F. Carcinoma del pancreas	71
G. Carcinoma del fegato	74
7. Fonti e metodologia	77
I Registri Tumori di Popolazione	77
Note relative ai metodi impiegati	82
8. Key-points	85

1 Dati generali

Cos'è il cancro?

Con i termini “cancro”, “neoplasia” o il più generico “tumore” ci si riferisce ad una crescita cellulare svincolata dai normali meccanismi di controllo dell'organismo, a partire da un'unica cellula progenitrice, caratterizzata da anomalie genetiche, funzionali e morfologiche. A questa fase di iniziazione segue una progressione, in cui le cellule anomale sono in grado di moltiplicarsi e di allontanarsi ulteriormente, dal punto di vista della differenziazione e funzione, dalle cellule della popolazione di provenienza. Possono così generarsi masse e aggregati cellulari in grado di interferire con l'organo e l'apparato in cui risiedono, eventualmente anche migrando verso organi a distanza (disseminazione, metastasi) fino a minacciare la vita dell'intero organismo.

Il cancro ha tra le sue cause una combinazione di diversi fattori: **interni** (propri delle cellule dell'organismo, eventualmente trasmissibili alla progenie) quali mutazioni genetiche, ormoni, funzionalità dell'apparato immunitario e fattori **esterni**, legati sia all'ambiente (agenti infettivi, prodotti chimici, radiazioni) sia allo stile di vita del soggetto (dieta, attività fisica, fumo).

Si tratta di un processo comunque lento e progressivo, combattuto spesso con successo dai sistemi di difesa dell'organismo (meccanismi di riparazione del genoma e di difesa immunitaria), che dal suo inizio biologico impiega molto tempo a manifestarsi, anche nell'ordine di anni, prima di dare luogo alla diagnosi di malattia conclamata.

Questo processo di iniziazione e progressione tumorale può quindi portare a diversi tipi di lesione finale: alcune di queste sono riconosciute con il termine talora equivoco di *benigne*, cioè meno aggressive, destinate a rimanere localizzate nell'organo di origine e incapaci a dare metastasi.

Con il termine di lesioni *maligne*, alle quali viene riferito più propriamente il termine di *cancro*, sono invece identificate lesioni in grado di invadere e distruggere le strutture adiacenti e diffondere a distanza, colonizzando altri organi e apparati fino a determinare anomalie dell'organismo incompatibili con la vita.

In molti casi, e oggi sempre più spesso, il percorso della malattia non è

destinato a progredire inesorabilmente fino a un esito infausto. Per le diverse lesioni che compongono il variegato quadro della patologia conosciuta come “cancro”, la medicina ha via via individuato armi e percorsi sempre più efficaci e mirati alla specificità dei diversi casi, dalla prevenzione, alla diagnosi precoce, alla terapia, con lo scopo di migliorare la prognosi di ogni paziente in termini di durata e qualità della vita.

Il cancro può essere prevenuto?

La maggior parte dei tumori causati dal fumo di sigarette e dall'abuso di alcool, così come quei tumori la cui evoluzione è influenzata da cause alimentari, obesità e inattività fisica, potrebbero essere prevenuti. Altri tumori correlati ad agenti infettivi, quali il virus dell'epatite B, dell'epatite C (HBV/HCV), il virus del papilloma umano (HPV), il virus della Immunodeficienza (HIV), l'*Helicobacter pylori* (*H. pylori*), potrebbero essere prevenuti cambiando stile di vita e debellando l'agente infettivo tramite vaccini o antibiotici. Inoltre, la partecipazione ai programmi di screening, oltre a permettere la diagnosi di forme invasive in stadio precoce, favorisce il riscontro e la rimozione di lesioni in fase precancerosa.

Qual è il rischio di ammalarsi di tumore?

La probabilità teorica individuale di avere una diagnosi di tumore nel corso della vita si chiama rischio cumulativo. Solitamente viene espresso in termini di rischio nel corso della vita, considerato in questa trattazione come l'intervallo di tempo che va dalla nascita agli 84 anni di età (0-84). Si tratta di una misura immediatamente comprensibile della rilevanza di un certo tumore perché esprime la sua frequenza sottoforma di numero di soggetti che è necessario seguire perché uno di questi durante la sua vita abbia una diagnosi tumorale. Nella tabella 1 è indicato per tutti i tumori nel loro complesso e per le principali sedi tumorali ogni quanti soggetti esiste la possibilità che uno di questi sviluppi un tumore nell'arco della vita (0-84 anni); il calcolo è limitato alle sedi per le quali la popolazione da seguire per osservare un caso è inferiore, almeno in uno dei sessi, a 100 persone; per quanto riguarda i tumori rari, è necessario seguire una popolazione molto numerosa per osservare almeno un caso: ad esempio per osservare un caso di tumore della mammella maschile bisogna seguire il percorso di vita di oltre 550 uomini.

Considerando il rischio complessivo di avere una diagnosi di un qualunque tumore, questa probabilità riguarda un uomo ogni due e una donna ogni tre nel corso della loro vita. Stratificando per sesso e per tipologia di tumore, si osserva come ogni 8 donne una si ammalerà (teoricamente) di un tumore alla mammella, così come un uomo ogni 9 e una donna ogni 35 svilupperà un tumore al polmone, 1 uomo ogni 7 un tumore della prostata, un uomo ogni 10 e una donna ogni 17 un tumore del colon retto.

Sede	Maschi	Femmine
Vie aerodigestive superiori	36	166
Stomaco	28	57
Colonretto	10	17
Fegato	34	95
Pancreas	51	64
Polmone	9	35
Cute melanomi	43	58
Cute non melanomi	9	15
Mammella	553	8
Utero corpo	-	47
Ovaio	-	74
Prostata	7	-
Rene vie urinarie*	36	84
Vescica**	13	69
Tiroide	152	56
Linfoma non Hodgkin	45	61
Tutti i tumori esclusi epitelomi della cute	2	2

TABELLA 1. Numero di soggetti che è necessario seguire nel corso della vita (da 0 a 84 anni) per trovarne uno che sviluppi un tumore, per sesso e tipo tumorale. POOL Airtum 2005-2007.

* comprende rene, pelvi e uretere.

**comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti

Quanti nuovi tumori saranno diagnosticati in Italia nel 2011?

Si stima che nel 2011, in Italia, verranno diagnosticati 360.000 nuovi casi di tumore maligno, di cui circa 200.000 (56%) nel sesso maschile e circa 160.000 (44%) nel sesso femminile. A questi si dovrebbero aggiungere i tumori epiteliali della cute. In realtà per le loro peculiarità biologiche e cliniche e per la difficoltà di stimarne esattamente il numero (orientativamente circa 58.000 casi, 32.000 nei maschi e 26.000 nelle femmine) è consuetudine considerare questi tumori separatamente dagli altri tumori maligni, e non includerli nel totale dei tumori.

La frequenza con cui vengono diagnosticati i tumori (escludendo i tumori epiteliali della cute) è in media 7 casi ogni 1.000 uomini ogni anno (702 casi ogni 100.000 abitanti/anno), circa 5,5 casi ogni 1.000 donne (546 casi ogni 100.000 abitanti/anno), in media circa 6 casi ogni 1.000 persone (623 casi ogni 100.000 abitanti/anno).

Ogni giorno, in Italia, vengono diagnosticati circa 1.000 nuovi casi di tumore.

Quali sono i tumori più frequenti?

Escludendo i tumori epiteliali della cute, il tumore più frequente risulta essere quello del colon-retto, con quasi 50.000 nuove diagnosi stimate per il 2011, seguito dal tumore della mammella con 45.000 nuovi casi di cui il 99%

nel sesso femminile; seguono il tumore della prostata con 42.000 casi e il tumore del polmone con 38.000 casi dei quali un quarto nel sesso femminile.

Dividendo i dati per sesso, tra i maschi prevale il tumore della prostata che rappresenta il 20% di tutti i tumori diagnosticati; seguono il tumore del polmone (15%, con tendenza alla riduzione), il tumore del colon-retto (14%), il tumore della vescica (10%) e il tumore dello stomaco (5%). Tra le donne il tumore della mammella è il più frequente, rappresentando il 29% di tutti i tumori diagnosticati, seguito dai tumori del colon-retto (13%), del polmone (6%), del corpo dell'utero (5%) e dello stomaco (4%).

Considerando entrambi i sessi, ed escludendo i tumori epiteliali della cute, il tumore del colon-retto rappresenta la patologia oncologica più frequentemente diagnosticata (14% del totale), seguita dal tumore della mammella, che nonostante sia estremamente raro nel sesso maschile rappresenta circa il 13% di tutti i tumori diagnosticati nei due sessi, poi dalla prostata (presente solo nel sesso maschile: 11%) e infine il tumore del polmone (11%).

Rango	Maschi	Femmine
1°	Prostata (20%)	Mammella (29%)
2°	Polmone (15%)	Colon-retto (13%)
3°	Colonretto (14%)	Polmone (6%)
4°	Vescica* (10%)	Corpo dell'utero (5%)
5°	Stomaco (5%)	Stomaco (4%)

TABELLA 2. Primi cinque tumori più frequentemente diagnosticati e proporzione sul totale dei tumori (escluso tumori epiteliali della cute) per sesso. POOL Airtum 2005-2007.

* comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

Quanti saranno i decessi per tumore in Italia nel 2011?

Si stima che nel 2011 in Italia, i decessi causati da tumore saranno circa 174.000 (98.000 fra i maschi e 76.000 fra le femmine). La frequenza dei decessi causati dai tumori nell'area dell'Associazione Italiana Registri Tumori è in media ogni anno di circa 3,5 decessi ogni 1000 residenti uomini (351 decessi ogni 100.000 abitanti /anno) e circa 2,5 ogni 1000 donne (255 decessi ogni 100.000 abitanti /anno), circa 3 decessi ogni 1000 persone (302 casi ogni 100.000 abitanti/anno). Pertanto si può calcolare che, in Italia, ogni giorno quasi 500 persone muoiono per tumore.

I dati ISTAT indicano che i decessi per tumore nel 2007 sono stati circa 172.000 degli oltre 572.000 decessi verificatisi in quell'anno. I tumori sono la seconda fra le cause di morte (30% di tutti i decessi) dopo il gruppo delle cause cardiocircolatorie (39%). Il peso dei tumori è più rilevante tra gli uomini, dove causano lo stesso numero di decessi delle cause cardiocircolatorie (35%) rispetto alle donne dove rappresentano il 23% dei decessi.

Nella tabella 3 sono indicati i tumori più importanti come cause di mortalità oncologica.

Rango	Maschi	Femmine
1°	Polmone (28%)	Mammella (16%)
2°	Colonretto (11%)	Colonretto (12%)
3°	Prostata (8%)	Polmone (11%)
4°	Stomaco (7%)	Pancreas (7%)
5°	Fegato (6%)	Stomaco (7%)

TABELLA 3. Prime cinque cause di morte tumorali più frequenti e proporzione sul totale dei decessi oncologici per sesso. POOL Airtum 2005-2007.

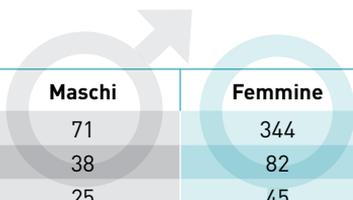
Tra gli uomini il tumore del polmone risulta la prima causa di morte oncologica in tutte le fasce di età (tabella 4), rappresentando il 17% dei decessi tra i giovani (0-49 anni), il 31% tra gli adulti (50-69 anni) e il 27% tra gli ultrasettantenni. Tra le donne il tumore che si colloca al primo posto in termini di mortalità in tutte le fasce di età è il tumore della mammella, che rappresenta il 30% dei decessi tra le giovani, il 20% tra le adulte e infine il 13% tra le donne in età superiore a 70 anni.

Rango	Maschi			Femmine		
	anni 0-49	anni 50-69	anni 70+	anni 0-49	anni 50-69	anni 70+
1°	Polmone (17%)	Polmone (31%)	Polmone (27%)	Mammella femminile (30%)	Mammella femminile (21%)	Mammella femminile (13%)
2°	Encefalo (11%)	Colon retto (11%)	Colon retto (11%)	Polmone (10%)	Polmone (14%)	Colon retto (13%)
3°	Colon retto (8%)	Fegato (7%)	Prostata (11%)	Colon retto (7%)	Colon retto (10%)	Polmone (10%)
4°	VADS (7%)	Stomaco (7%)	Stomaco (7%)	Encefalo (7%)	Pancreas (7%)	Pancreas (8%)
5°	Leucemie (6%)	Pancreas (7%)	Fegato (6%)	Leucemie (5%)	Ovaio (7%)	Stomaco (8%)

TABELLA 4. Primi cinque cause di morte oncologica e proporzione sul totale dei decessi per tumore per sesso e fascia di età. VADS = vie aerodigestive superiori. POOL Airtum 2005-2007.

Come per l'incidenza, anche per la mortalità è possibile calcolare il rischio di morire per tumore nel corso della vita. Questo è per il complesso dei tumori tale da interessare un uomo ogni 3 e una donna ogni 6 (tabella 5). Queste notevoli differenze fra i sessi sono dovute alla diversa frequenza fra uomini

e donne di tumori a prognosi diversa. Infatti il rischio di morte è fortemente influenzato dalla prognosi oltre che dalla frequenza del tipo di tumore, quindi, il numero di soggetti che è necessario osservare nel corso della vita per trovarne 1 che abbia la probabilità di morire a causa di quel determinato tipo di tumore varia in relazione a questi due parametri.



Sede	Maschi	Femmine
VADS	71	344
Stomaco	38	82
Colon retto	25	45
Fegato	40	112
Pancreas	50	67
Polmone	10	44
Cute (melanoma)	269	513
Mammella femminile	-	32
Utero collo	-	897
Utero corpo	-	453
Ovaio	-	104
Prostata	33	-
Rene e vie urinarie*	94	244
Vescica**	51	306
Tiroide	1184	897
Linfoma non Hodgkin	110	152
Tutti i tumori esclusi epitelomi della cute	3	6

TABELLA 5. Numero di soggetti che è necessario seguire nel corso della vita (da 0 a 84 anni) per trovarne uno che abbia la probabilità di morire a causa di un tumore, per sesso e tipo tumorale. POOL Airtum 2005-2007.

*comprende rene, pelvi e uretere. **comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

Qual è l'effetto dell'invecchiamento della popolazione sulle diagnosi di tumore?

Per rispondere a questa domanda dobbiamo tener presente che i tumori sono una malattia prevalentemente delle età adulta-avanzata. Nella figura 1 sono presentati i tassi di incidenza per tutti i tumori, specifici per fasce quinquennali d'età. Si nota come nelle prime decadi della vita la frequenza di questa patologia sia dell'ordine, al massimo, di decine di casi ogni 100.000 soggetti, dai 35 anni si supera il centinaio di casi e dai sessanta anni si cambia ancora ordine di grandezza superando il migliaio di casi ogni 100.000 soggetti, ovvero raggiungendo una frequenza di 1-3 casi ogni 100 soggetti ogni anno.

Si comprende quindi come le caratteristiche demografiche di una popolazione possano influenzare il numero di tumori che in questa popolazione

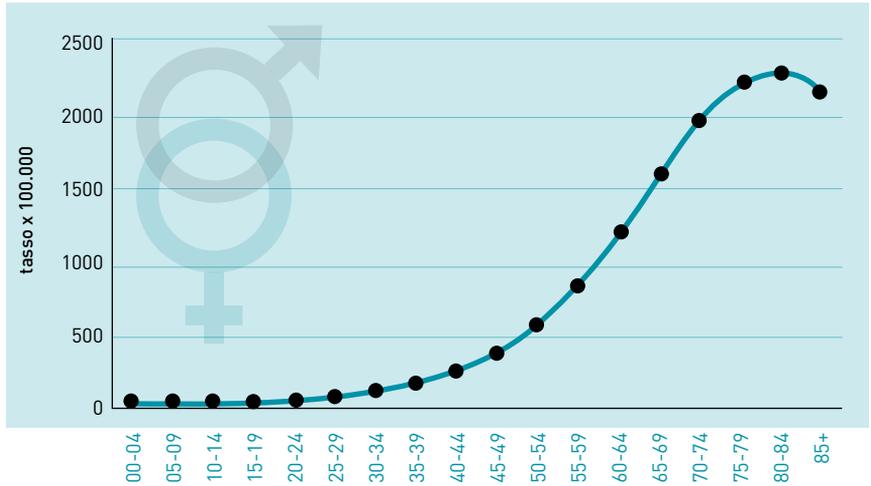


FIGURA 1. AIRTUM 2005-2007. Tassi età-specifici (x 100.000). Tutti i tumori escluso epitelomi della cute, uomini e donne assieme.

vengono diagnosticati e come, in virtù di un costante invecchiamento della popolazione italiana, anche se l'incidenza si mantenesse costante, il numero di diagnosi tumorali sia destinato ad aumentare nel corso del tempo solo per motivi demografici. Nella fascia d'età infantile (0-14 anni) si trova una quota molto limitata del totale dei tumori che vengono diagnosticati nella popolazione (nel periodo 2005-2007 meno dello 0,5% del totale dei tumori sono stati diagnosticati in età infantile).

Fatte queste premesse, va sottolineato che l'invecchiamento della nostra popolazione è un fenomeno dovuto in parte alla riduzione delle nascite ma soprattutto alla riduzione della mortalità, sia nelle età infantili che in quelle successive, con conseguente complessivo allungamento della vita media. Questo incremento è rilevante e continuo nel tempo. Ad esempio i nati nel 1987 avevano un'aspettativa di vita di 72,8 anni se maschi e di 79,3 anni se femmine; quelli nati nel 1997 avevano invece un'aspettativa di vita di 75,3 e di 81,5 anni rispettivamente. In dieci anni, dal 1987 al 1997, si sono guadagnati circa 2,6 mesi di aspettativa di vita per ogni anno di calendario. Questo processo è tuttora in corso: infatti l'aspettativa di vita per i nati nel 2007 è di 78,7 e 84,0 anni rispettivamente nei due sessi, il che corrisponde a un incremento medio di 4 mesi per ognuno degli anni del decennio (<http://demo.istat.it>).

Come effetto di ciò, la nostra popolazione si caratterizza per essere sempre più composta da anziani, soggetti a quelle patologie come i tumori che hanno il loro picco proprio nell'età adulto-avanzata.

Nella tabella 6 è indicato il numero di tumori stimato per il 2011, per il 2020 e 2030, assumendo che i tassi età-specifici siano costanti nel tempo. L'assunzione della stabilità dei tassi età-specifici ci permette di attribuire le differenze nel numero dei casi annuo esclusivamente all'invecchiamento della popolazione.

Sede	2011	2020	2030
VADS	9.042	10.804	11.996
Stomaco	13.695	18.648	21.367
Colon-retto	49.720	55.815	63.573
Fegato	12.695	14.443	16.559
Pancreas	10.788	12.180	13.928
Polmone	37.755	44.861	51.451
Cute melanomi	12.865	12.275	13.245
Cute non melanomi	57.586	65.642	74.577
Mammella	44.701	48.984	51.668
Utero corpo	7.465	8.207	8.985
Ovaio	4.770	5.339	5.756
Prostata	42.234	43.090	50.691
Rene vie urinarie*	11.226	12.622	14.134
Vescica**	24.472	30.311	34.906
Tiroide	12.084	9.092	9.144
Linfoma non Hodgkin	12.142	13.423	14.841
Tutti i tumori esclusi epitelomi della cute	416.486	465.003	522.861

TABELLA 6. Numero di nuovi casi tumorali, totale e per alcune delle principali sedi, stimati nel 2011 e, considerando l'incidenza costante nel tempo, nel 2020 e nel 2030. Popolazione italiana residente da previsioni ISTAT (ipotesi centrale – www.demo.istat.it).

*comprende rene, pelvi e uretere.

**comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

Si nota come per effetto dell'invecchiamento, anche se l'incidenza rimanesse quella attuale, il carico complessivo delle nuove diagnosi tumorali crescerebbe del 12% nel 2020 e del 25% nel 2030. In realtà i trend dei tumori (capitolo 3) si stanno modificando per diverse sedi tumorali.

L'effetto dell'invecchiamento è particolarmente presente per quei tumori con picchi di incidenza nelle età più avanzate. Per altri tumori ad elevata presenza anche in età giovanili l'invecchiamento della popolazione avrebbe invece l'effetto di ridurre il numero dei casi, per contrazione della quota della popolazione a più alto rischio, è questo ad esempio il caso del tumore della tiroide per il quale nel 2020 si stima una riduzione del 3% nel numero delle diagnosi.

Nelle diverse età non cambia solo la frequenza totale dei tumori ma anche la loro tipologia. Nella tabella 7 sono presentati i cinque tumori più frequenti, per uomini e donne, nelle tre fasce d'età 0-49, 50-69, 70+ anni.

Tra i soggetti più giovani (0-49 anni), i tumori sono un evento relativamente infrequente, infatti, in questa età vengono diagnosticati l'11% del totale dei tumori. Tra i giovani uomini le sedi tumorali più frequenti sono il testicolo (11% del totale dei tumori), i melanomi (10%), il colon retto (8%), i linfomi non Hodgkin (8%) e i tumori della tiroide (6%). Tra le donne giovani al primo po-

Rango	Maschi			Femmine		
	anni 0-49	anni 50-69	anni 70+	anni 0-49	anni 50-69	anni 70+
1°	Testicolo (11%)	Prostata (22%)	Prostata (21%)	Mammella (40%)	Mammella (35%)	Mammella (20%)
2°	Melanoma (10%)	Colonretto (15%)	Polmone (17%)	Tiroide (13%)	Colonretto (13%)	Colonretto (17%)
3°	Colon-retto (8%)	Polmone (14%)	Colon-retto (15%)	Melanoma (8%)	Corpo dell'utero (7%)	Polmone (7%)
4°	Linfoma non Hodgkin (8%)	Vescica* (10%)	Vescica* (11%)	Cervice uterina (6%)	Polmone (6%)	Stomaco (6%)
5°	Tiroide (6%)	VADS (5%)	Stomaco (6%)	Colon-retto (5%)	Tiroide (4%)	Pancreas (5%)

TABELLA 7. Primi cinque tumori in termini di frequenza e proporzione sul totale dei tumori incidenti (escluso epitelomi della cute) per sesso e fascia di età. VADS = Vie aerodigestive superiori. POOL Airtum 2005-2007. * comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

sto si trovano, sempre escludendo i tumori epiteliali della cute, i tumori della mammella (40%), seguiti da quelli della tiroide (13%), dai melanomi (8%), dai tumori della cervice uterina (6%) e dai tumori del colon retto (5%).

Nella classe d'età adulta (50-69 anni) è diagnosticato quasi il 40% del totale dei tumori e tra questi i più frequenti tra gli uomini sono il tumore della prostata (22%), del colon retto (15%), del polmone (14%), della vescica (10%) e delle vie aerodigestive superiori (cavità orale, laringe e faringe) (5%). Tra le donne di età 50-69 anni i tumori più frequentemente diagnosticati sono quello della mammella (35%), seguito dal tumore del colon retto (13%), del corpo dell'utero (7%), del polmone (6%) e della tiroide (4%).

Tra i soggetti più anziani (70+ anni) viene diagnosticato il maggior numero di neoplasie (pari al 50% circa del totale dei tumori). La distribuzione dei principali tumori in questa fascia d'età condiziona anche la distribuzione di frequenza dei tumori nel totale delle età. Tra gli uomini la prostata è al primo posto (21%), seguita dal polmone (17%), dai tumori del colonretto (15%), della vescica (11%) e dello stomaco (6%); tra le donne è sempre la mammella il tumore più frequentemente diagnosticato (20%), seguito dal colonretto (17%), dal polmone (7%), dallo stomaco (6%) e dal pancreas (5%).

Qual è la sopravvivenza dei pazienti con tumore?

La sopravvivenza è uno dei principali indicatori sanitari che permette di valutare l'efficacia del sistema sanitario nei confronti della patologia tumorale. La sopravvivenza è fortemente influenzata da due strumenti: la prevenzione secondaria e la terapia. Nel primo caso, attraverso una diagnosi precoce, si ha una maggiore probabilità di essere efficacemente curati, con un benefi-

	Maschi			Femmine		
	1990-94 ¹	1995-99 ²	2000-04 ³	1990-94 ¹	1995-99 ²	2000-04 ³
Stomaco	26	29	28	29	32	31
Colonretto	52	57	58	52	58	57
Fegato	7	11	15	8	10	12
Colecisti, vie biliari	12	15	14	11	11	12
Pancreas	4	5	5	5	6	6
Polmone	11	12	12	11	15	16
Melanoma	72	80	81	83	87	88
Mammella				81	85	87
Cervice uterina				64	66	67
Utero corpo				78	79	78
Ovaio				38	41	41
Prostata	66	80	88			
Testicolo	93	94	95			
Rene	61	68	68	60	68	68
Vescica*	71	72	77	69	69	72
Encefalo e altro SNC	16	15	16	15	14	18
Tiroide	76	85	90	87	93	95
Linfoma di Hodgkin	78	82	82	80	84	85
Linfoma non Hodgkin	52	59	61	56	60	60
Mieloma	34	43	43	37	41	41
Leucemie	34	46	45	33	43	42
Tutti i tumori esclusi epitelomi della cute	39	47	52	56	60	61

TABELLA 8. Sopravvivenza (%) relativa di uomini e donne 5 anni dopo la diagnosi per alcune delle principali sedi tumorali e per periodo di incidenza 1990-1994, 1995-1999 e 2000-2004 (pool Airtum). SNC: sistema nervoso centrale.

*comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

¹ Rosso S et al. *Sopravvivenza dei casi di tumore in Italia negli anni novanta: i dati dei registri tumori*. *Epidemiol Prev* 2001; 25(3): Suppl. 1

² Airtum Wg. *I tumori in Italia, rapporto 2007: Sopravvivenza*. *Epidemiol Prev* 2007; 31(1): Suppl. 1

³ Airtum Wg. *I tumori in Italia, rapporto 2011: Sopravvivenza*. *Epidemiol Prev* 2011; 35(5-6): Suppl. 3

cio in termini di riduzione di mortalità specifica. La riduzione della mortalità specifica è l'obiettivo principale dei programmi di screening organizzati per il tumore della mammella, del colon-retto e della cervice uterina e nei due ultimi casi, il riscontro di lesioni precancerose, determina anche una riduzione di incidenza delle forme invasive. Una parte rilevante nell'incremento della sopravvivenza è imputabile agli sviluppi della terapia oncologica, particolarmente evidente in alcuni tipi di tumori, per i quali l'introduzione di farmaci a bersaglio molecolare ha migliorato la prognosi.

La sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è un indicatore che è ampiamente entrato nell'uso comune. Nella tabella 8 sono presentati dati di sopravvivenza

relativa, ovvero aggiustata per la mortalità generale, dopo 5 anni dalla diagnosi, per i casi di tumore diagnosticati nel periodo 2000-2004 rispetto a quelli diagnosticati nei quinquenni 1990-94 e 1995-1999. La sopravvivenza a 5 anni è in crescita rispetto a quella dei casi diagnosticati nei quinquenni precedenti sia per gli uomini (52% nel 2000-2004 contro il 47% del '95-'99 e il 39% nel '90-'94) che per le donne (rispettivamente 61% vs 60% vs 56%). Su questo risultato positivo complessivo ha influito il miglioramento della sopravvivenza per alcune delle sedi tumorali più frequenti: colon-retto (attualmente 58% per gli uomini e 57% per le donne), mammella femminile (87%), prostata (88%). Per alcuni tumori a cattiva prognosi, la sopravvivenza non è migliorata negli anni recenti, è il caso ad esempio del tumore del polmone (12% per gli uomini e 16% per le donne), del pancreas (5% e 6%) e colecisti (14% e 12%).

Per alcuni tumori per i quali c'è stato un notevole incremento dell'attività diagnostica precoce, la sopravvivenza è notevolmente aumentata, ma su tale incremento influisce anche una certa quota di sovra-diagnosi, vale a dire di tumori che sarebbero rimasti "silenziosi" senza l'incremento degli esami diagnostici. Il caso più eclatante è quello della prostata, ma è ipotizzabile in parte anche per il melanoma (81% uomini, 88% donne) e per la tiroide (90% e 95%). Lo sviluppo delle tecniche di *imaging* ha presumibilmente contribuito all'anticipazione diagnostica anche di una quota di casi di tumore cerebrale (16% e 18% di sopravvivenza a cinque anni nei due sessi).

Come cambia la sopravvivenza a distanza dalla diagnosi di tumore?

Nel caso dei tumori una quota rilevante di decessi avviene in prossimità della diagnosi e riguarda quei soggetti nei quali la malattia è stata identificata in una forma già avanzata o nei quali ha una progressione particolarmente rapida e infausta. Questo determina un cambiamento nella composizione della popolazione dei pazienti con una graduale perdita dei pazienti a prognosi peggiore e una selezione dei pazienti a prognosi migliore. Inoltre con il trascorrere del tempo aumenta la possibilità che vi sia disponibilità di nuovi strumenti terapeutici con effetto positivo sulla sopravvivenza.

Se la sopravvivenza a 5 anni è un indicatore medio che vale al momento della diagnosi, questo indicatore non è più applicabile in chi è già sopravvissuto uno, due o più anni. Su questa base si fonda il razionale per le stime di *sopravvivenza condizionale*, ovvero condizionata ad aver già trascorso un certo intervallo di tempo rispetto al momento della diagnosi.

Nella Tabella 9 sono presentati dati di sopravvivenza per il totale dei tumori (escluso i tumori epiteliali della cute) e per alcune delle sedi tumorali principali, a 5 anni, per tutti i soggetti dal momento della diagnosi, e poi per i 5 anni successivi solo per i soggetti che sono sopravvissuti 1, 3 o 5 anni dalla diagnosi. La prospettiva media di sopravvivere cambia notevolmente dopo un anno dalla diagnosi, aumentando in media di 20 punti percentuali tra gli uomini e di 14 tra le donne rispetto al dato medio di partenza. Questo è dovuto al fatto che le forme più aggressive hanno portato a morte i pazienti per i quali la prognosi era peggiore del dato medio.

L'incremento della sopravvivenza a 5 anni continua per coloro che hanno già vissuto 3 anni dalla diagnosi. Chi sopravvive 5 anni ha per molte sedi tumorali (testicolo, corpo dell'utero, ma anche melanoma, linfomi di Hodgkin e in misura minore tumore del colon-retto) prospettive di sopravvivenza che si avvicinano a quelle della popolazione generale, che non ha avuto una neoplasia. Per il tumore della mammella femminile, nonostante sia un tumore a buona prognosi, è presente una quota di extra-mortalità che si riduce molto lentamente nel tempo.

Nonostante la prognosi di un singolo paziente sia legata all'effetto combinato di molti fattori prognostici, la probabilità condizionale descrive in maniera più veritiera lo sviluppo delle prospettive di sopravvivenza e in questo senso dovrebbe entrare maggiormente tra le informazioni da usare nel corso del follow-up dei pazienti.

Sede tumorale	Probabilità di sopravvivere 5 anni	Probabilità di sopravvivere altri 5 anni essendo sopravvissuto il primo anno dalla diagnosi	Probabilità di sopravvivere altri 5 anni essendo sopravvissuto i primi 3 anni dalla diagnosi	Probabilità di sopravvivere altri 5 anni essendo sopravvissuto i primi 5 anni dalla diagnosi
Tutte le sedi uomini	44	64	80	86
Tutte le sedi donne	59	74	85	89
Stomaco	30	55	79	88
Colon retto	56	69	84	92
Fegato	9	20	37	48
Pancreas	5	22	65	80
Polmone	12	28	59	72
Cute, melanomi	83	85	91	94
Mammella	84	84	87	89
Vescica*	71	79	88	90
Utero corpo	78	84	92	96
Prostata	76	79	82	83
Testicolo	94	97	99	100
Linfoma di Hodgkin	82	87	92	94
Linfomi non Hodgkin	58	73	81	85
Leucemie	42	60	69	73

TABELLA 9. Probabilità di sopravvivere 5 anni dal momento della diagnosi, dopo un anno, dopo tre anni e dopo 5 anni, per il totale dei tumori e per alcune sedi principali. Modificata da Crocetti E, AIRTUM WG. La prospettiva di sopravvivenza cambia nel tempo. *Epidemiol Prev* 2008; 32(3): 136.

*comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

2 Dati di prevalenza

Cos'è la prevalenza?

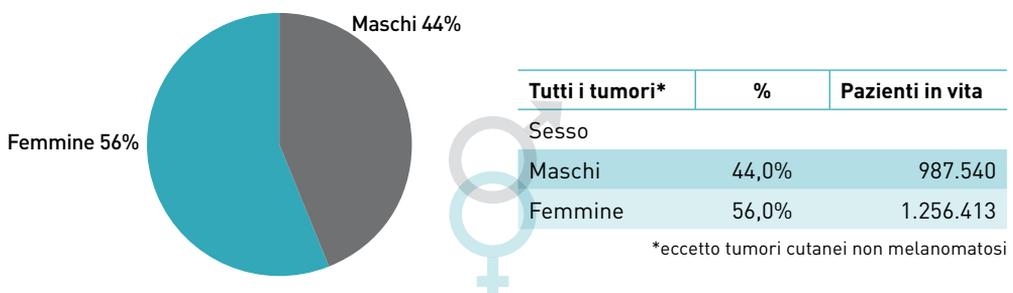
La prevalenza dei pazienti oncologici corrisponde al numero di soggetti che, nella popolazione generale, hanno avuto una precedente diagnosi di tumore. La prevalenza è condizionata sia dalla frequenza con cui ci si ammala, che dalla durata della malattia (sopravvivenza): tumori meno frequenti ma a buona prognosi (quindi con lunga sopravvivenza) tendono a essere rappresentati nella popolazione più di tumori molto frequenti ma caratterizzati purtroppo da una breve sopravvivenza.

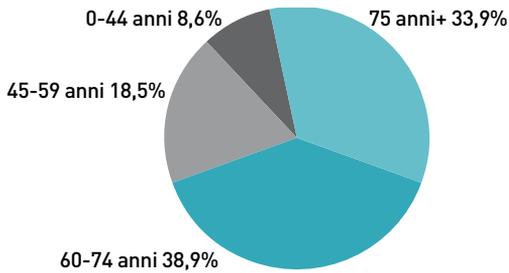
La prevalenza è un indicatore molto importante per la programmazione della sanità pubblica, perché permette di stimare la domanda complessiva rivolta al sistema sanitario da parte di pazienti in fasi diverse della storia di malattia. In considerazione di tale importanza, l'Associazione Italiana dei Registri Tumori ha recentemente dedicato una specifica pubblicazione ai dati di prevalenza in Italia.

Quanti sono gli italiani che convivono con la diagnosi di tumore?

In Italia vi sono circa 2.250.000 persone (che rappresentano oltre il 4% della popolazione residente), che vivono avendo avuto una precedente diagnosi di tumore. Di tali soggetti, quasi 1.000.000 sono di sesso maschile (44%) e circa 1.250.000 sono di sesso femminile (56%, figura 2).

FIGURA 2. Soggetti italiani con precedente diagnosi di tumore, divisi per sesso: dati numerici e percentuali.





Tutti i tumori*	%	Pazienti in vita
Età (anni)		
0-44	8,6%	194.062
45-59	18,5%	415.960
60-74	38,9%	872.146
75+	33,9%	761.785

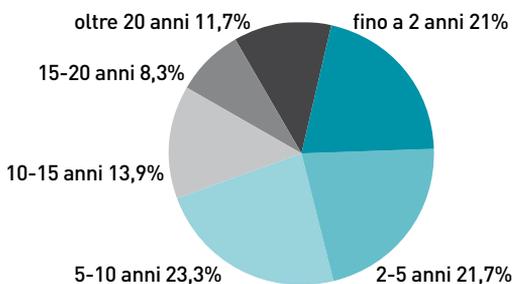
*eccetto tumori cutanei non melanomatosi

FIGURA 3. Soggetti italiani con precedente diagnosi di tumore, divisi per fascia di età: dati numerici e percentuali.

Il 9% degli italiani che convive con la precedente diagnosi di tumore (quasi 200.000 soggetti) ha un'età compresa tra 0 e 44 anni, il 19% (oltre 400.000 soggetti) un'età compresa tra 45 e 59 anni, il 39% (quasi 900.000 soggetti) un'età compresa tra 60 e 74 anni e infine il 34% (oltre 750.000 soggetti) un'età superiore a 75 anni (figura 3). In quest'ultima fascia di età, la proporzione di soggetti con diagnosi di tumore è particolarmente elevata (il 19% degli uomini e il 13% delle donne oltre i 75 anni ha avuto un tumore).

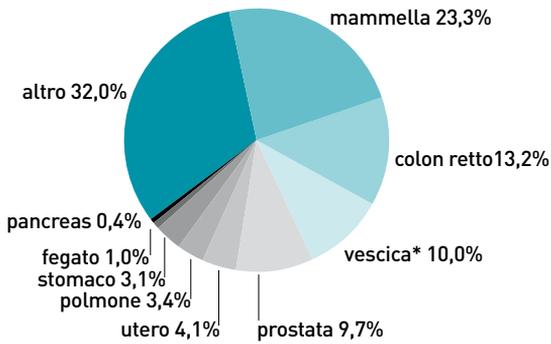
Un'informazione particolarmente importante è la distribuzione del numero dei soggetti con tumore rispetto al tempo trascorso da tale diagnosi (figura 4). Nel dettaglio, il 21% (circa 470.000) ha avuto la diagnosi di tumore negli ultimi due anni, e questi sono i soggetti per i quali è in corso la fase terapeutica, o è recentemente iniziato il successivo follow-up clinico. Un altro 22% (circa 490.000) ha ricevuto la diagnosi di tumore da 2 a 5 anni prima, e per questi soggetti è ipotizzabile che ancora siano frequenti le visite e gli esami strumentali di follow-up. Il 23% (oltre 520.000 soggetti) dei casi prevalenti ha avuto la diagnosi fra 5 e 10 anni prima, il 14% tra 10 e 15 anni, l'8% tra 15 e 20 anni e il 12% oltre 20 anni prima. Complessivamente, il 57% dei casi (1.285.680 persone, il 2,2% della popolazione italiana) è rappresentato dai cosiddetti lungo-sopravvissuti, cioè da persone che hanno avuto una diagnosi di tumore oltre 5 anni prima.

FIGURA 4. Soggetti italiani con precedente diagnosi di tumore, divisi per tempo trascorso dalla diagnosi: dati numerici e percentuali.



Tutti i tumori*	%	Pazienti in vita
Tempo trascorso dalla diagnosi		
fino a 2 anni	21,0%	471.303
da 2 a 5 anni	21,7%	486.969
da 5 a 10 anni	23,3%	523.553
da 10 a 15 anni	13,9%	312.823
da 15 a 20 anni	8,3%	186.704
oltre 20 anni	11,7%	262.600

*eccetto tumori cutanei non melanomatosi



Tutti i tumori**	%	Pazienti in vita
mammella	23,3%	522.235
colon retto	13,2%	296.687
vescica*	10,0%	223.533
prostata	9,7%	216.716
utero	4,1%	91.689
polmone	3,4%	75.365
stomaco	3,1%	69.230
fegato	1,0%	21.416
pancreas	0,4%	9.636
altro	32,0%	717.446

**eccetto tumori cutanei non melanomatosi

FIGURA 5. Soggetti italiani con precedente diagnosi di tumore, divisi per sede di neoplasia (in ordine decrescente): dati numerici e percentuali.

*comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

La domanda sanitaria sarà prevalentemente orientata alla diagnosi e alla somministrazione dei trattamenti specifici in coincidenza e in prossimità con la diagnosi, sarà successivamente orientata al follow-up clinico e strumentale, nuovamente ad aspetti di diagnosi e trattamento nel caso di recidive di malattia. Infine, bisogni sanitari peculiari interessano i soggetti lungo-sopravvissuti (ovvero vivi dopo molti anni di distanza dalla diagnosi), che possono essere in perfette condizioni di salute ma nei quali sono comunque possibili effetti collaterali a lungo termine dei trattamenti precedentemente effettuati. Sebbene non sia possibile definire con certezza tramite una soglia temporale l'avvenuta guarigione da un tumore, e sebbene possano essere rilevanti variabili individuali, è comunque importante sottolineare che per il 34% dei soggetti prevalenti l'esperienza di malattia neoplastica ha avuto inizio oltre dieci anni prima; per loro la pressione diagnostica dei controlli, e forse anche i timori di ripresa di malattia, sono sicuramente ridotti.

Nella figura 5 è riportata la classifica di alcuni dei tumori più frequenti fra i prevalenti: al primo posto il tumore della mammella, seguito dal tumore del colon-retto e della vescica. Nella figura 6, il dettaglio della stima del numero di soggetti con precedente diagnosi tumorale, divisi per sesso. Tra gli uomini ai primi 5 posti per frequenza ci sono soggetti con precedente diagnosi di tumore della prostata (22% del totale), vescica (18%), colon-retto (15%), tumori della testa e del collo (9%) e polmone (6%), mentre tra le donne il tumore della mammella è di gran lunga il più rappresentato (42%), seguito da colon-retto (12%), corpo dell'utero (7%), tiroide (5%) e cervice uterina (4%).

La quota particolarmente elevata di donne con precedente tumore della mammella (oltre 1/5 di tutti i casi prevalenti nei due sessi) contribuisce a spiegare la maggior presenza di donne (66% del totale dei casi prevalenti) con tumore nella popolazione rispetto agli uomini. Come ricordato all'inizio del paragrafo, tumori molto comuni ma caratterizzati da una prognosi spesso sfavorevole

e da una sopravvivenza breve (come ad esempio il tumore del polmone) non tendono ad accumularsi nella popolazione. I primi posti sono invece occupati da tumori con lunga sopravvivenza (ad esempio, tumore della mammella nelle donne e tumore della prostata negli uomini).

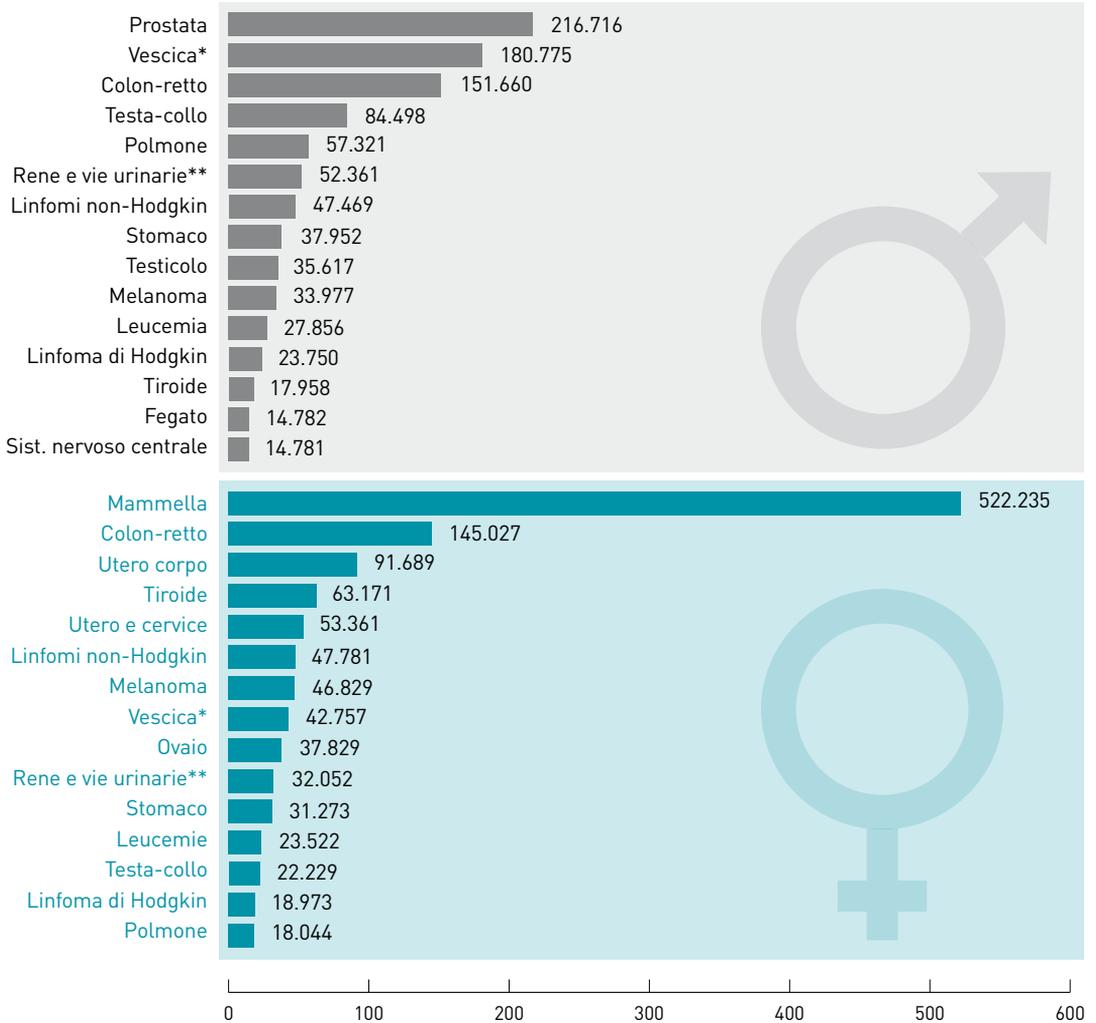


FIGURA 6. Numero stimato di casi prevalenti in Italia per sesso. Prime 15 sedi per frequenza.

* comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

** comprende rene, pelvi e uretere.

L'andamento della prevalenza nel tempo: confronto 1992-2006

I confronti con i risultati ottenuti dallo studio precedente, aggiornato al 31 dicembre 1992¹, indicano un notevole aumento del numero totale dei casi. In termini di composizione per sesso si mantiene la maggior frequenza dei casi prevalenti di tumore nelle donne ma la differenza fra i sessi si sta riducendo.

L'incremento della proporzione tra gli uomini è in parte dovuto all'incremento dell'incidenza del tumore della prostata e in parte è frutto del variare nel tempo, e diversamente nei due sessi, del rischio di malattia e della probabilità di sopravvivenza. L'invecchiamento della popolazione occorso fra i due periodi ha influenzato anche la distribuzione dei casi per età con un aumento dei pazienti di età pari o superiore ai 75 anni (dal 28% al 34%).

Tra il 1992 e il 2006 non sono cambiate le tre sedi oncologiche in cui si registra il maggior numero di casi prevalenti (mammella, colon-retto e vescica, tabella 10). È invece più che raddoppiata la proporzione tra i casi prevalenti dei pazienti con tumore della prostata (dal 4% negli anni Novanta al 10% nelle stime più recenti) e della tiroide, che è diventata la quarta malattia neoplastica più frequente tra i casi prevalenti nelle donne (5% di tutti i casi).

TABELLA 10.

Confronto tra il 1992 e il 2006 tra le sedi e i tipi di tumore più frequenti in maschi e femmine.

* comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

** comprende rene, pelvi e uretere.

(cf. AIRTUM Working Group. *I tumori in Italia, rapporto 2010. La prevalenza dei tumori in Italia*. Epidemiol Prev. 2010; 34 suppl. 2.

Micheli A, Francisci S, Krogh V, Rossi AG, Crosignani P. *Cancer prevalence in Italian cancer registries areas: the ITAPREVAL study*. ITAPREVAL Working Group. Tumori 1999; 85).

Sede neoplasia	1992	Sede neoplasia	2006
Mammella (femmine)	22%	Mammella (femmine)	23%
Colon-retto	12%	Colon-retto	13%
Vescica*	11%	Vescica*	10%
Testa-collo	8%	Prostata	10%
Corpo dell'utero	5%	Testa-collo	5%
Rene e vie urinarie**	4%	Linfomi non-Hodgkin	4%
Stomaco	4%	Corpo dell'utero	4%
Linfomi non-Hodgkin	4%	Rene e vie urinarie**	4%
Polmone	4%	Tiroide	4%
Prostata	3%	Melanoma	4%
Tiroide	3%	Polmone	3%
Melanoma	3%	Stomaco	3%
Cervice uterina	3%	Cervice uterina	2%
Ovaio	2%	Leucemie	2%
Testicolo	2%	Linfoma di Hodgkin	2%
Linfoma di Hodgkin	2%	Ovaio	2%
Leucemie	1%	Testicolo	2%
Tessuti molli	1%	Cervello	1%
Cervello	1%	Tessuti molli	1%
Mieloma multiplo	1%	Fegato	1%
Labbro	1%	Mieloma multiplo	1%

¹ Micheli A. *Cancer Prevalence in Italy: the ITAPREVAL study*. ITAPREVAL Working Group. Tumori 1999; 85.

3 Gli andamenti temporali

Gli andamenti temporali di incidenza e mortalità

L'esame degli andamenti temporali dei tumori sia in termini di nuovi casi che di decessi rappresenta uno dei principali strumenti per valutare l'efficacia a livello di popolazione dell'introduzione e della diffusione di interventi preventivi, di innovazioni terapeutiche, così come di cambiamenti nelle abitudini di vita e nelle esposizioni ambientali.

I dati relativi ai trend temporali sono calcolati al netto dell'invecchiamento della popolazione, sia per la mortalità che per l'incidenza e si riferiscono alla casistica dell'area Airtum del periodo osservato 1998-2005.

Dall'esame dei dati disponibili emerge una riduzione, statisticamente significativa, della mortalità per la totalità dei tumori globalmente intesi, in entrambi i sessi (tabella 11). In particolare, il calo di mortalità durante il periodo osservato è del 12% nel sesso maschile e del 6% nel sesso femminile.

La riduzione della mortalità può essere imputata all'effetto di una riduzione del numero dei soggetti che si ammalano (in condizioni di sopravvivenza stabile), oppure all'introduzione di più efficaci misure terapeutiche (con miglioramento della sopravvivenza).

Da ascrivere al primo punto i casi di tumore fumo-correlati nel sesso maschile (es. vie aereo-digestive superiori, polmone e vescica), per i quali, infatti, si nota una sensibile riduzione anche di incidenza. Per altri tumori, come ad esempio la mammella femminile e la prostata la riduzione di mortalità nel tempo è imputabile soprattutto all'efficacia delle nuove terapie, in associazione anche a interventi di diagnosi precoce.

Il fenomeno dell'aumento della mortalità che emerge in alcuni casi (polmone tra le donne e melanoma tra gli uomini) è da correlarsi all'aumento del numero di soggetti che si ammalano in assenza di un miglioramento di terapie disponibili.

Per quanto riguarda l'incidenza, i tumori della sfera femminile, complessivamente considerati, mostrano un andamento stabile, mentre nel comparto maschile il trend è in crescita.

La riduzione dell'incidenza può essere imputabile alla riduzione dell'esposizione ai fattori di rischio correlati al tumore, come ad esempio l'abitudine al

fumo fra gli uomini, oppure alla diffusione di programmi atti a intercettare e/ a curare le malattie in forme preinvasive come accade nel tumore della cervice uterina.

L'aumento di incidenza è un fenomeno complesso e può essere attribuito a diversi fattori, tra i quali l'aumentata esposizione ai fattori di rischio correlati al tumore come nel caso del tumore del polmone nel sesso femminile, oppure ad un'anticipazione della diagnosi, come accade nei programmi di screening organizzato (mammella, cervice uterina e colon-retto) o nelle campagne di prevenzione (prostata, tiroide, melanoma).

Sede tumorale	INCIDENZA		MORTALITÀ	
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
VADS	▼	↔	▼	↔
Esofago	▼	↔	▼	↔
Stomaco	▼	▼	▼	▼
Colon	▲	↔	↔	▼
Retto	↔	↔	▼	▼
Fegato	↔	↔	▼	▼
Vie biliari	↔	▼	↔	↔
Pancreas	▲	▲	(↔)▲	▲
Polmone	▼	▲	▼	▲
Osso	↔	↔	↔	▼
Melanoma	▲	▲	▲	↔
Mesotelioma	↔	↔		
Sarcoma di Kaposi	▼	▼		
Tessuti molli	▲	↔	↔	↔
Mammella femminile		↔		▼
Cervice uterina		▼		↔
Corpo dell'utero		↔		↔
Ovaio		▼		↔
Prostata	▲		▼	
Testicolo	▲		↔	
Rene e vie urinarie*	↔	↔	↔	↔
Vescica**	▼	▲	▼	▼
SNC	↔	↔	↔	↔
Tiroide	▲	▲	↔	↔
Linfoma di Hodgkin	↔	▲	↔	↔
Linfoma non Hodgkin	↔	↔	▼	▼
Mieloma	▼	↔	↔	↔
Leucemie	▼	↔	▼	↔
Tutti i tumori, esclusi epitelomi della cute	▲	↔	▼	▼

TABELLA 11.

AIRTUM: trend tumorali 1998-2005 di incidenza e mortalità (da Airtum WG 2009)

▼ riduzione statisticamente significativa;

▲ aumento statisticamente significativo;

↔ trend stabile

Due simboli indicano due andamenti diversi nel periodo analizzato.

SNC: sistema nervoso centrale

* comprende rene, pelvi e uretere.

** comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

TUMORE DELLO STOMACO

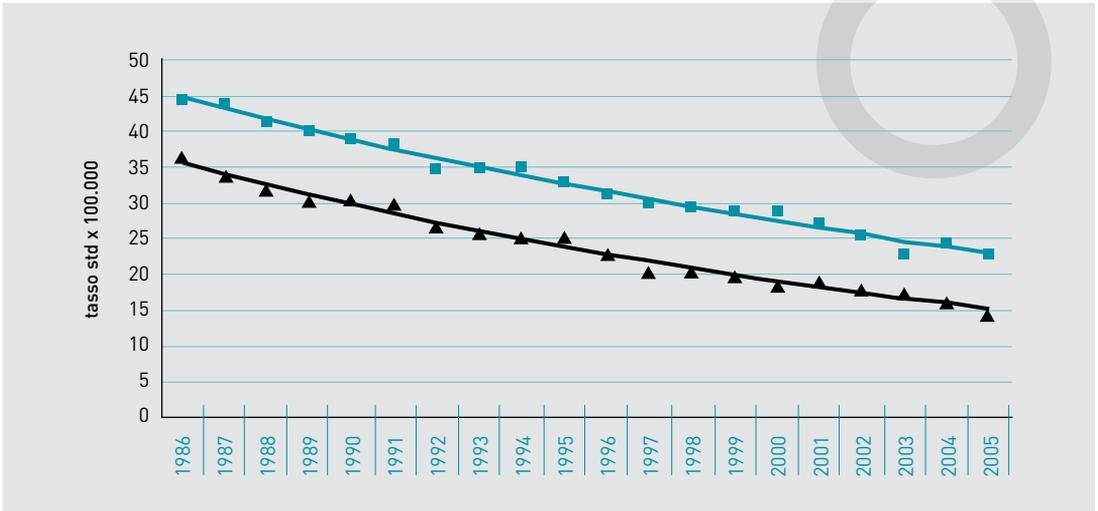


FIGURA 7A. Tumore dello stomaco, maschi.

■ I-APC: 1986-2005: -3,4* (-3,6; -3,2)

▲ M-APC: 1986-2005: -4,4* (-4,6; -4,1)

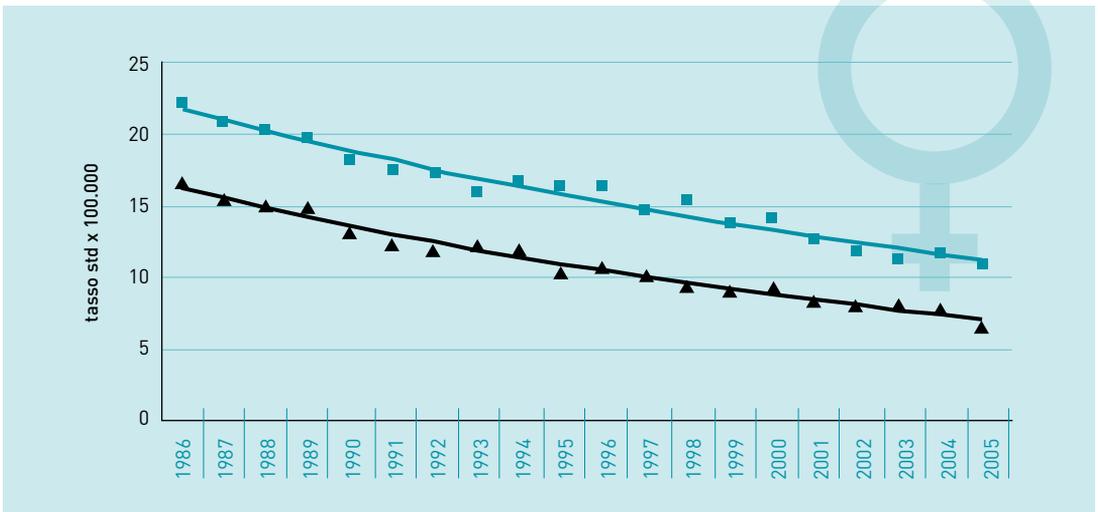


FIGURA 7B. Tumore dello stomaco, femmine.

■ I-APC: 1986-2005: -3,4* (-3,7; -3,1)

▲ M-APC: 1986-2005: -4,3* (-4,6; -4)

TUMORE DEL COLONRETTO

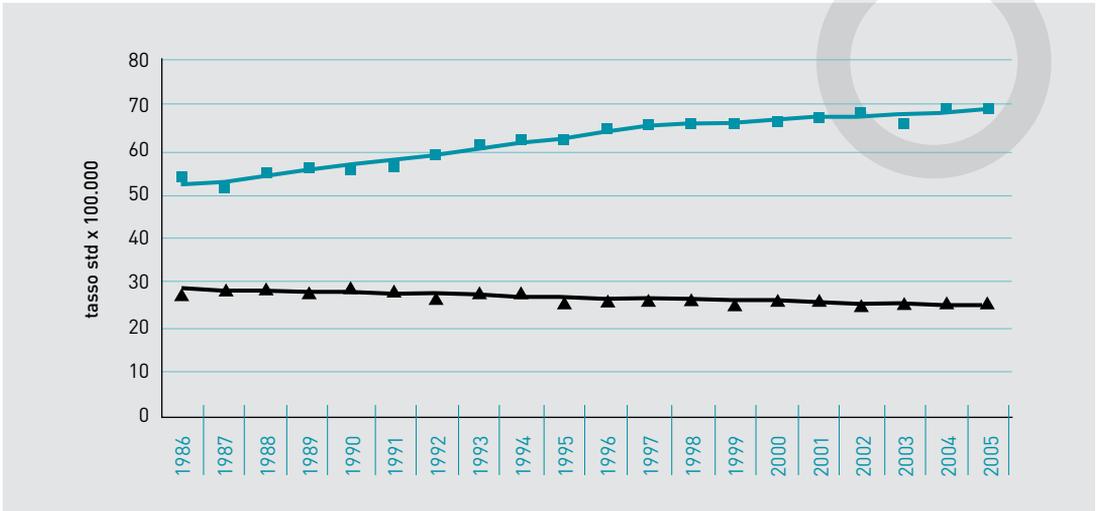


FIGURA 8A. Tumore del colonretto, maschi.

■ I-APC: 1986-1997: 2,1* (1,7; 2,5) 1997-2005: 0,7* (0,2; 1,2)

▲ M-APC: 1986-2005: -0,8* (-1; -0,6)

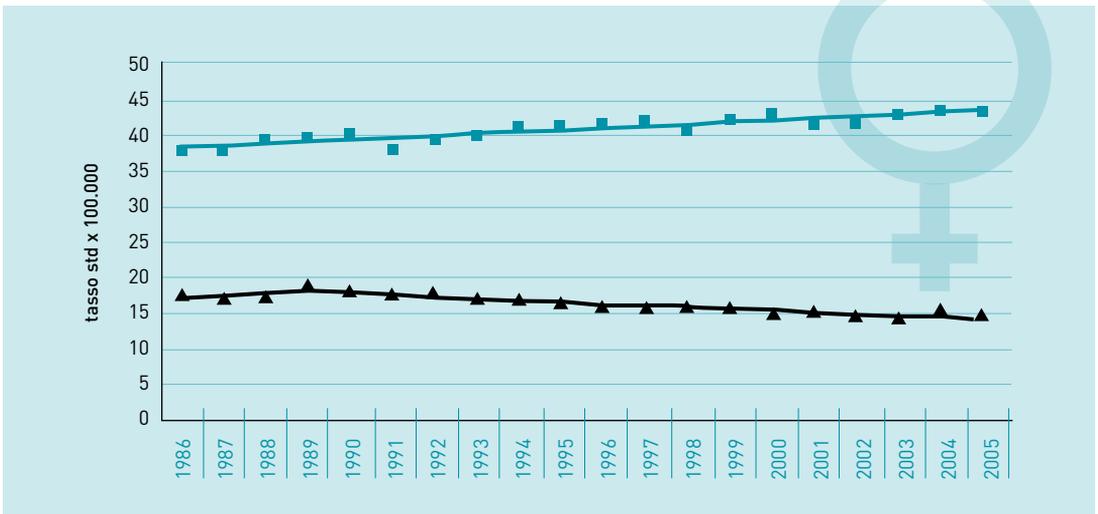


FIGURA 8B. Tumore del colonretto, femmine.

■ I-APC: 1986-2005: 0,7* (0,5; 0,8)

▲ M-APC: 1986-1989: 1,9 (-2,5; 6,6) 1989-2005: -1,5* (-1,8; -1,2)

AIRTUM: trend tumorali di incidenza e mortalità 1986-2005. Tassi standardizzati popolazione europea. (da Airtum WG 2009). APC = Annual Percent Change (Variazione percentuale media annua).

TUMORE DEL FEGATO

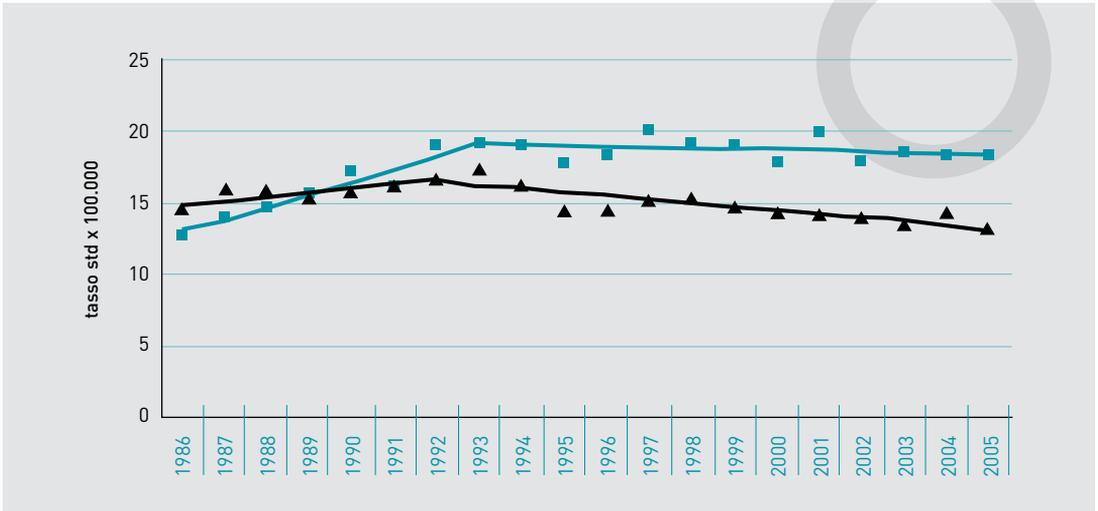


FIGURA 9A. Tumore del fegato, maschi.

■ I-APC: 1986-1993: 5,6* (3,4; 7,8) 1993-2005: -0,3 (-1; 0,4)

▲ M-APC: 1986-1992: 1,9 (-0,5; 4,4) 1992-2005: -1,6* (-2,3; -1)

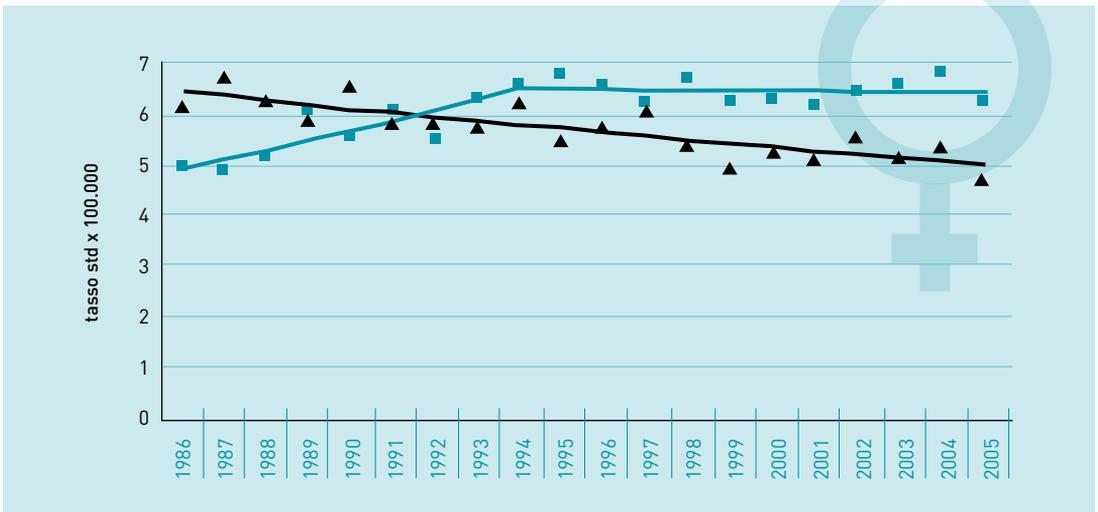


FIGURA 9B. Tumore del fegato, femmine.

■ I-APC: 1986-1994: 3,5* (1,7; 5,3) 1994-2005: -0,1 (-0,9; 0,8)

▲ M-APC: 1986-2005: -1,3* (-1,8; -0,9)

TUMORE DEL PANCREAS

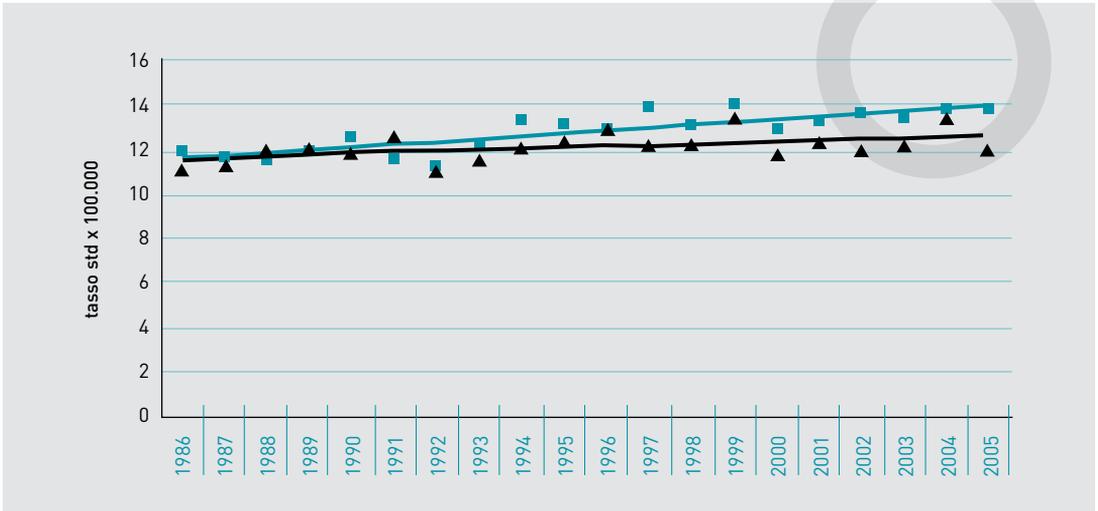


FIGURA 10A. Tumore del pancreas, maschi.

■ I-APC: 1986-2005: 1* (0,6; 1,3)

▲ M-APC: 1986-2005: 0,4* (0; 0,8)

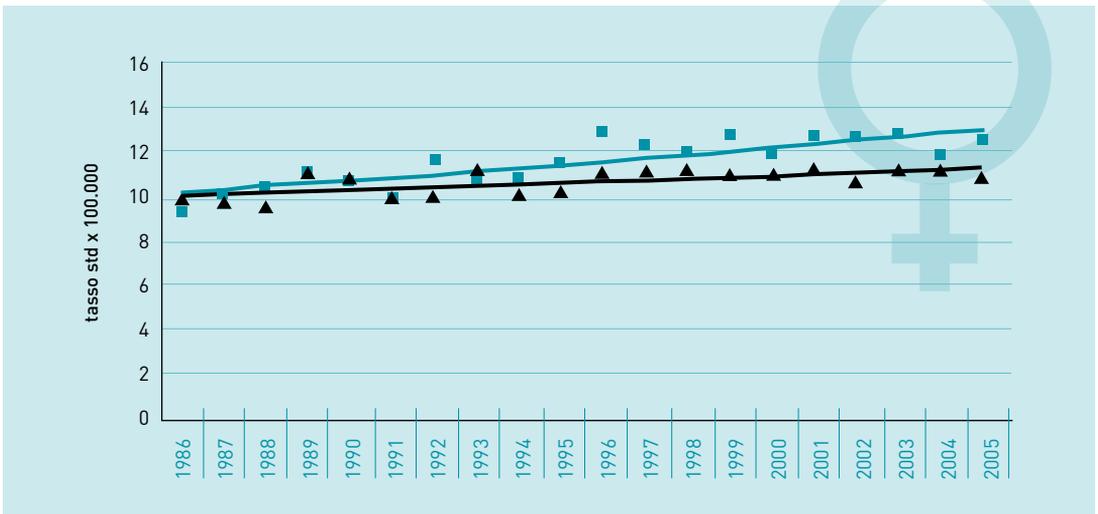


FIGURA 10B. Tumore del pancreas, femmine.

■ I-APC: 1986-2005: 1,3* (0,9; 1,7)

▲ M-APC: 1986-1989: 0,6* (0,2; 0,9)

TUMORE DEL POLMONE

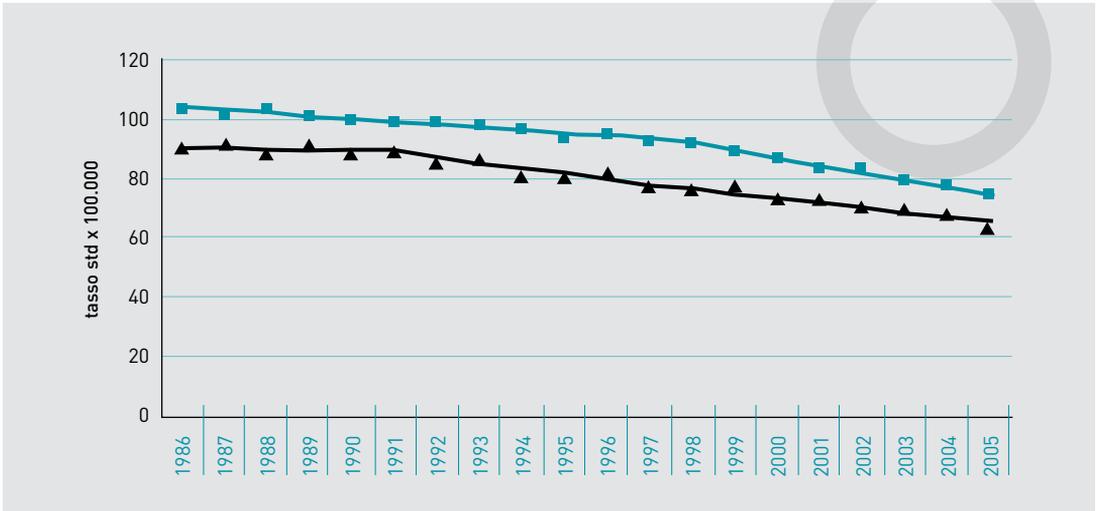


FIGURA 11A. Tumore del polmone, maschi.

■ I-APC: 1986-1998: -1^* (-1,2; -0,8) 1998-2005: $-2,9^*$ (-3,3; -2,5)

▲ M-APC: 1986-1991: $-0,3$ (-1,9; 1,2) 1991-2005: $-2,2^*$ (-2,5; -1,9)

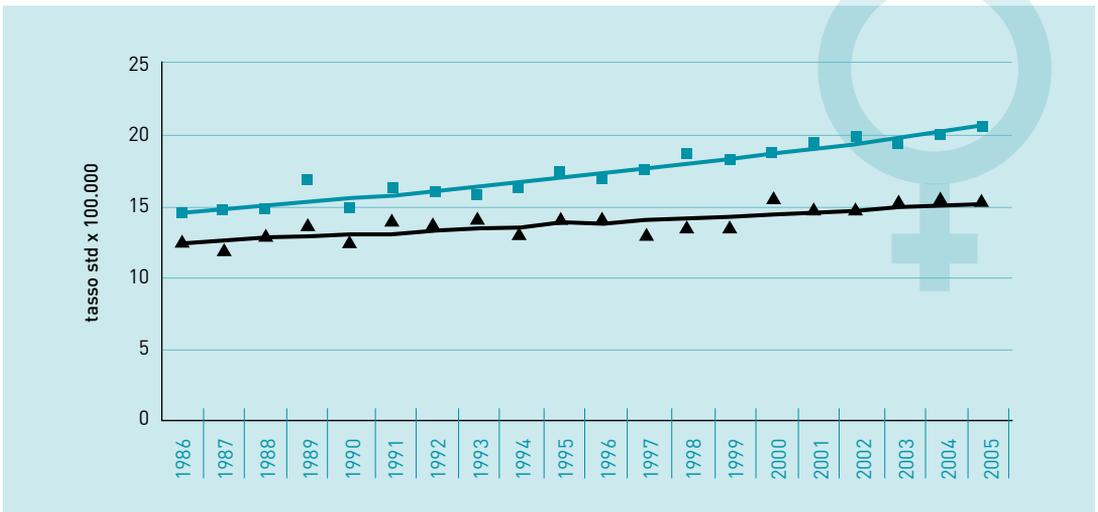


FIGURA 11B. Tumore del polmone, femmine.

■ I-APC: 1986-2005: $1,8^*$ (1,6; 2,1)

▲ M-APC: 1986-2005: 1^* (0,7; 1,4)

TUMORE DELLA MAMMELLA FEMMINILE

- I-APC: 1986-1995: 1,7* (1,1; 2,3)
1995-2000: 3,9* (2,3; 5,6)
2000-2005: -1 (-2,1; 0,1)
- ▲ M-APC: 1986-1989: 2,4 (-1,4; 6,3)
1989-2005: -1,7* (-2; -1,5)

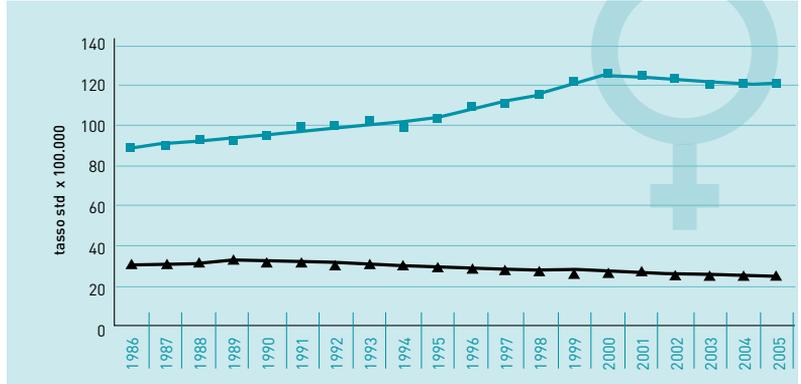


FIGURA 12. Tumore della mammella femminile.

TUMORE DEL CORPO DELL'UTERO E DELLA CERVICE UTERINA

- I (corpo)
APC: 1986-2005: 1,1* (0,8; 1,5)
- I (cervice)
APC: 1986-2005: -2,1* (-2,6; -1,5)
- ▲ M (utero totale)
APC: 1986-2005: -2,7* (-3,1; -2,3)

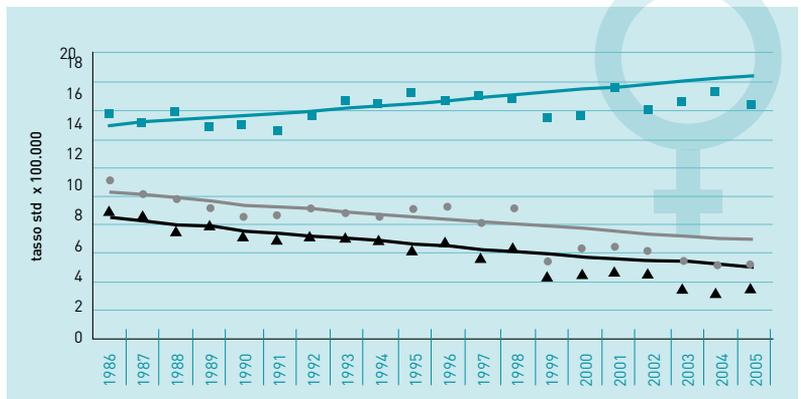


FIGURA 13. Tumore del corpo dell'utero e della cervice uterina. Trend tumorali di incidenza e mortalità (utero totale)¹.

TUMORE DELLA PROSTATA

- I-APC: 1986-1991: 3,7* (2; 5,4)
1991-1994: 10,3* (4,1; 16,8)
1994-2003: 6,6* (6,1; 7,1)
2003-2005: 3,8* (0,2; 7,5)
- ▲ M-APC: 1986-2005: -1* (-1,4; -0,6)



FIGURA 14. Tumore della prostata.

AIRTUM: trend tumorali di incidenza e mortalità 1986-2005. Tassi standardizzati pop. europea. (da Airtum WG 2009). APC = Annual Percent Change (Variazione percentuale media annua).

¹ Una quota rilevante dei decessi dovuti a tumori dell'utero sono codificati come utero n.a.s. (non altrimenti specificato), per tale motivo si riporta nel grafico la mortalità della categoria 'utero totale', che include utero cervice, corpo e n.a.s.

TUMORE DELLA VESCICA

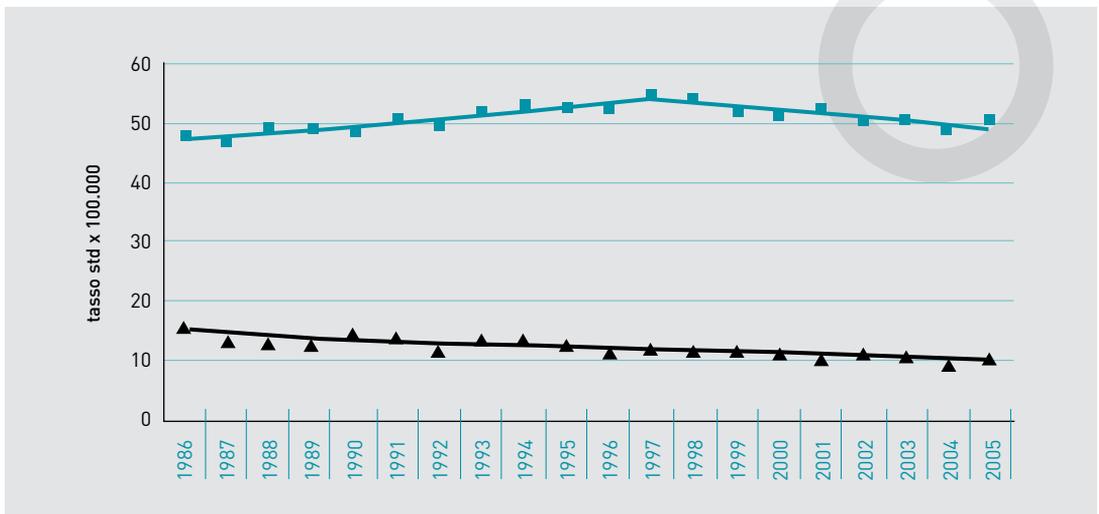


FIGURA 15A. Tumore della vescica, maschi.

■ I-APC: 1986-1997: 1,2* (0,8; 1,6), 1997-2005: -1,2* (-1,7; -0,6)

▲ M-APC: 1986-2005: -2* (-2,4; -1,7)

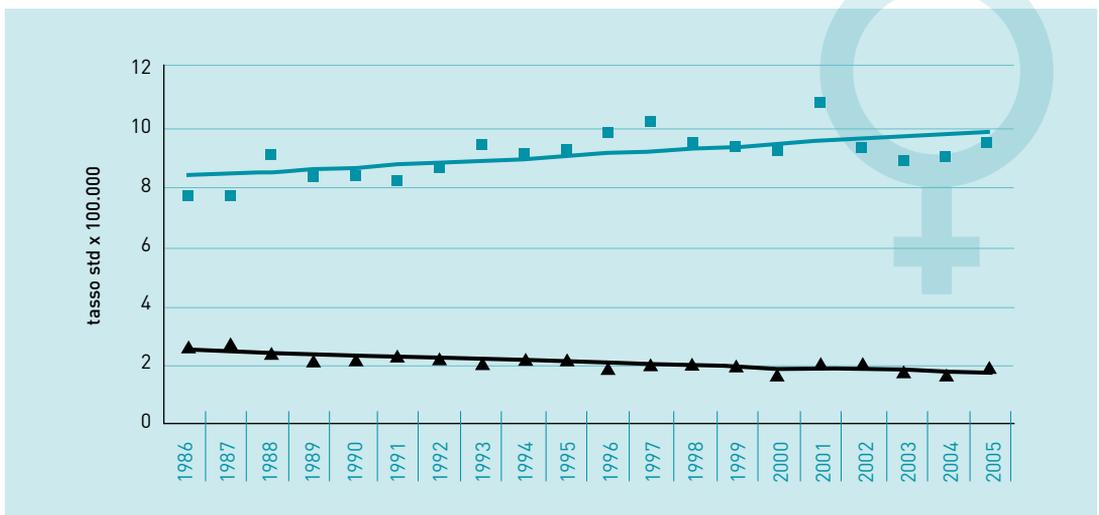


FIGURA 15B. Tumore della vescica, femmine.

■ I-APC: 1986-2005: 0,8* (0,3; 1,4)

▲ M-APC: 1986-2005: -1,8* (-2,3; -1,2)

AIRTUM: trend tumorali di incidenza e mortalità 1986-2005. Tassi standardizzati popolazione europea. (da Airtum WG 2009). APC = Annual Percent Change (Variazione percentuale media annua).

4 Confronti geografici nazionali

I confronti geografici sono basati sui dati Airtum 2005-2007. I tumori in Italia presentano notevoli differenze geografiche nei principali indicatori epidemiologici: incidenza, prevalenza, mortalità, sopravvivenza.

Incidenza

Per quanto riguarda l'incidenza, in entrambi i sessi, si osserva un gradiente geografico con livelli che si riducono dal Nord al Sud. Più precisamente il tasso di incidenza standardizzato (sulla popolazione europea) è, per il totale dei tumori, del 30% più alto al Nord rispetto al Sud e del 15% più alto al Centro rispetto al Sud.

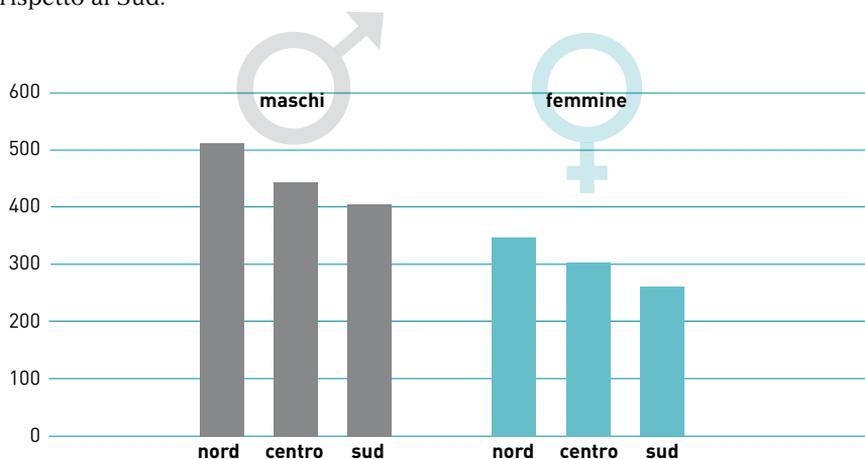


FIGURA 16. AIRTUM 2005-2007. Tutti i tumori, esclusi i tumori epiteliali della cute. Tassi di incidenza standardizzati sulla popolazione europea per area geografica e sesso.

Il fenomeno può essere imputabile a varie cause: minore esposizione ai fattori cancerogeni al Sud (fumo di tabacco, inquinamento ambientale ecc.); maggiori fattori protettivi al Sud (stile di vita alimentare, fattori legati alla vita ripro-

duttiva ecc.) e sempre al Sud, per alcune sedi tumorali, una minore diffusione di programmi di screening (mammella, colon) o di campagne di diagnosi precoce (es. melanoma). Per molti tumori la frequenza al netto dell'invecchiamento è superiore al nord rispetto al sud, in entrambi i sessi (tabelle 12 e 13).

Il rapporto fra i tassi di incidenza è circa 2 (doppio al nord rispetto al sud), per melanoma, rene e vie urinarie e mesotelioma in entrambi i sessi, per la prostata tra gli uomini, per cervice uterina, esofago e polmone tra le donne.

Da segnalare la controtendenza del tumore del fegato, del tumore delle vie biliari e del sarcoma di Kaposi che mostrano un tasso di incidenza superiore al Sud rispetto al Nord. Il dato, già emerso nelle valutazioni degli anni precedenti, potrebbe essere correlato a locali condizioni genetiche e ambientali (prevalenza di infezione da virus dell'epatite B e/o C) peculiari delle zone del meridione d'Italia.

Da segnalare, ancora, la riduzione delle differenze dei tassi di incidenza tra Nord e Sud, rispetto agli anni precedenti, per alcuni tumori come ad esempio il tumore del colon-retto, verosimilmente per la diffusione ubiquitaria di un modello di vita e di alimentazione di tipo occidentale, che va sostituendosi al modello di tipo "mediterraneo", precedentemente peculiare del solo Sud.

	Maschi				Femmine			
	Nord	Centro	Sud	Totale	Nord	Centro	Sud	Totale
VADS	23.90	16.29	18.06	21.94	5.50	3.15	3.83	4.93
Stomaco	22.82	26.37	16.68	22.51	11.76	13.05	7.65	11.42
Colonretto	71.95	67.26	51.94	68.41	43.13	43.49	34.16	41.96
Fegato	19.93	13.76	24.99	19.76	5.78	4.81	10.10	6.24
Pancreas	14.22	11.87	11.14	13.43	10.42	8.13	7.00	9.63
Polmone	72.74	64.25	70.53	71.23	21.88	18.59	12.57	20.13
Melanoma	14.31	12.27	6.44	12.8	13.54	12.18	6.11	12.11
Cute non melanomi	88.37	83.18	75.23	85.74	58.91	46.65	39.71	54.3
Mammella	1.18	1.38	1.28	1.22	123.15	103.28	87.15	114.88
Cervice uterina	-	-	-	-	6.19	6.29	5.72	6.12
Utero corpo	-	-	-	-	18.69	16.65	16.9	18.11
Ovaio	-	-	-	-	11.85	11.21	10.00	11.49
Prostata	109.52	85.33	61.38	99.01	-	-	-	-
Rene e vie urinarie*	22.25	20.42	12.36	20.56	8.72	8.75	4.79	8.18
Vescica **	49.43	48.35	54.06	49.98	10.16	9.20	7.20	9.63
Tiroide	7.02	6.55	6.07	6.82	20.38	20.07	19.10	20.16
Linfoma non Hodgkin	18.82	19.27	15.85	18.45	13.47	13.50	11.68	13.23
Totale, escluso cute	522.55	456.76	418.48	498	371.49	332.15	288.86	353.82

TABELLA 12. AIRTUM: AIRTUM 2005-2007. Tassi di incidenza standardizzati sulla popolazione europea per area geografica e sesso.

* comprende rene, pelvi e uretere. ** comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

	Maschi		Femmine	
	Centro	Sud	Centro	Sud
VADS	-32%	-24%	-43%	-30%
Stomaco	16%	-27%	11%	-35%
Colonretto	-7%	-28%	1%	-21%
Fegato	-31%	25%	-17%	75%
Pancreas	-17%	-22%	-22%	-33%
Polmone	-12%	-3%	-15%	-43%
Cute melanomi	-14%	-55%	-10%	-55%
Cute non melanomi	-6%	-15%	-21%	-33%
Mammella	17%	8%	-16%	-29%
Cervice uterina	-	-	2%	-8%
Utero corpo	-	-	-11%	-10%
Ovaio	-	-	-5%	-16%
Prostata	-22%	-44%	-	-
Rene e vie urinarie*	-8%	-44%	0%	-45%
Vescica**	-2%	9%	-9%	-29%
Tiroide	-7%	-14%	-2%	-6%
Linfoma non Hodgkin	2%	-16%	0%	-13%
Totale, escluso cute	-13%	-20%	-11%	-22%

TABELLA 13. AIRTUM 2005-2007. Tassi di incidenza standardizzati sulla popolazione europea per area geografica e sesso. Differenze percentuali rispetto al Nord.

* comprende rene, pelvi e uretere.

** comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

Mortalità

Per quanto riguarda la mortalità, il netto gradiente Nord-Sud, osservato negli anni precedenti, si sta man mano ridimensionando, con una tendenza all'allineamento, per effetto dei trend di mortalità che globalmente si stanno riducendo al Nord e al Centro e restano stabili al Sud (tabella 14).

Attualmente, per la totalità dei tumori, si osserva ancora un eccesso di mortalità di circa il 10% nel Nord rispetto al Sud, maggiore per il sesso femminile, e valori sovrapponibili tra centro e Sud (tabella 15).

Da segnalare che il tumore del fegato, in entrambi i sessi, mantiene tassi più elevati di mortalità al Sud rispetto al Nord e al centro.

	Maschi				Femmine			
	Nord	Centro	Sud	Totale	Nord	Centro	Sud	Totale
VADS	10.6	7.7	8.7	9.8	2.3	1.6	1.9	2.1
Stomaco	16.7	19.1	11.1	16.3	8	8.7	5.9	7.8
Colon retto	25.9	24.1	21.9	25	15	14.2	13.4	14.6
Fegato	14.9	11.8	19.2	15	4.6	4.2	8.3	5.1
Pancreas	13.8	11	11.1	12.9	9.9	7.5	7.1	9.1
Polmone	65.8	57.4	63	64	16.7	14.1	10.7	15.3
Melanoma	3.1	2.6	2	2.8	1.4	1.6	1	1.4
Mammella femminile	-	-	-	-	24.8	21.1	24.7	24.2
Utero collo	-	-	-	-	1	1	0.7	1
Utero n.a.s	-	-	-	-	3.2	2.7	5.2	3.4
Utero corpo	-	-	-	-	5.8	4.7	6.8	5.8
Utero Totale	-	-	-	-	1.6	1.1	0.9	1.4
Ovaio	-	-	-	-	7.4	6.1	5.3	6.8
Prostata	17.5	17.5	17.9	17.6	-	-	-	-
Rene e vie urinarie*	7.2	6.7	4.9	6.7	2.5	2.3	2.2	2.4
Vescica**	10.4	10.5	13.3	10.9	2	1.7	1.5	1.9
Tiroide	0.5	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.8	0.7
Linfoma non Hodgkin	6	5.7	5.1	5.8	4.1	3.5	2.9	3.8
Totale	238.1	212.8	220.5	231.4	134.9	119.0	119.6	130.1

TABELLA 14. AIRTUM: AIRTUM 2005-2007. Tassi di mortalità standardizzati sulla popolazione europea per area geografica e sesso. N.a.s. = non altrimenti specificato.

* comprende rene, pelvi e uretere.

** comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

	Maschi		Femmine	
	Centro	Sud	Centro	Sud
VADS	-27%	-18%	-30%	-17%
Stomaco	14%	-34%	9%	-26%
Colon retto	-7%	-15%	-5%	-11%
Fegato	-21%	29%	-9%	80%
Pancreas	-20%	-20%	-24%	-28%
Polmone	-13%	-4%	-16%	-36%
Melanoma	-16%	-35%	14%	-29%
Mammella femminile	-	-	-15%	0%
Utero collo	-	-	0%	-30%
Utero n.a.s	-	-	-16%	63%
Utero Totale	-	-	-19%	17%
Utero corpo	-	-	-31%	-44%
Ovaio	-	-	-18%	-28%
Prostata	0%	2%	-	-
Rene e vie urinarie*	-7%	-32%	-8%	-12%
Vescica**	1%	28%	-15%	-25%
Tiroide	-20%	0%	17%	33%
Linfomi non Hodgkin	-5%	-15%	-15%	-29%
Totale	-11%	-7%	-12%	-11%

TABELLA 15. AIRTUM 2005-2007. Tassi di mortalità standardizzati sulla popolazione europea per area geografica e sesso. Differenze percentuali rispetto al Nord. N.a.s. = non altrimenti specificato.

* comprende rene, pelvi e uretere.

** comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

Sopravvivenza

Per quanto riguarda la sopravvivenza, sebbene con differenze meno elevate rispetto agli anni precedenti, si mantiene attualmente ancora un gradiente Nord-Sud, a sfavore delle aree meridionali, sia per il totale dei tumori che per alcune delle sedi principali come esemplificato nella tabella 16.

Sede	Maschi				Femmine			
	Nord-Ovest	Nord-Est	Centro	Sud	Nord-Ovest	Nord-Est	Centro	Sud
Stomaco	32	30	30	27	34	37	37	33
Colonretto	57	60	58	56	60	60	61	56
Fegato	17	15	14	15	18	15	17	14
Pancreas	7	5	6	6	9	8	10	8
Polmone	13	14	14	11	17	17	19	15
Melanoma	84	82	82	73	90	89	88	82
Mammella	-	-	-	-	87	85	86	81
Utero corpo	-	-	-	-	78	76	76	71
Prostata	91	89	85	78	-	-	-	-
Testicolo	89	89	96	90	-	-	-	-
Rene	66	67	69	60	68	72	70	63
Vescica*	79	79	78	77	76	76	77	76
Encefalo e altro SNC	22	20	24	20	28	24	32	28
Linfomi non Hodgkin	78	83	80	81	84	85	81	88
Mieloma	45	48	48	43	42	48	49	49
Leucemie	49	45	42	45	47	45	43	45
Totale escluso cute	53	52	51	49	53	52	51	49

TABELLA 16. Sopravvivenza (%) relativa standardizzata 5 anni dopo la diagnosi per alcune delle principali sedi tumorali, per area geografica (periodo di incidenza 2000-2004, Airtum pool). SNC: sistema nervoso centrale. Da AIRTUM WG. I tumori in Italia, rapporto 2011: Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2011; 35 (5-6): Suppl. 3
* comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

Prevalenza

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

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

5 Confronti geografici internazionali

L'incidenza dei tumori dipende da un complesso bilancio fra suscettibilità genetica, esposizione a fattori di rischio individuali, ambientali, professionali e a fattori protettivi ed anche dalla diffusione di attività di diagnosi precoce o di screening. La mortalità è legata all'incidenza e alla disponibilità e applicazione di efficaci protocolli terapeutici.

Nelle figure 17 e 18 l'incidenza e la mortalità Italiani (AIRTUM) per il totale dei tumori e per alcune delle sedi principali sono confrontate, per periodi simili e escludendo l'effetto della possibile diversa quota di anziani nelle popolazioni, con quella dei Paesi Scandinavi (NORDCAN), del sistema di registrazione dei tumori statunitense (SEER) e di quello della Gran Bretagna (UK). La scelta delle aree di confronto è dovuta al fatto che queste sono le uniche con disponibilità *on-line* di dati a livello nazionale o sovranazionale. Sono anche Paesi con livelli di incidenza tra i più elevati: è, infatti, noto come l'incidenza dei tumori nel loro complesso abbia i valori più alti, in entrambi i sessi, nei paesi di tipo occidentale a maggior sviluppo economico.

Per quanto riguarda il complesso dei tumori negli uomini, i tassi di incidenza in Italia seguono quelli statunitensi, questi ultimi in calo per la riduzione dell'incidenza del tumore della prostata. L'elevata incidenza complessiva italiana è presumibilmente dovuta ai valori ancora sostenuti, seppur in diminuzione, del tumore del polmone, ma anche, ad esempio, da quelli del colon retto, stomaco e vescica. Più elevata in Italia anche la mortalità neoplastica tra gli uomini, fortemente sostenuta da quella dovuta al polmone e al colon-retto. Per le donne l'incidenza è sostanzialmente allineata tra i Paesi, l'Italia mantiene un vantaggio per il tumore del polmone presumibilmente legato ad una più tardiva diffusione dell'abitudine al fumo tra le donne nel nostro Paese.

Per quanto riguarda la sopravvivenza, uno studio collaborativo europeo attivo da molti anni, il progetto Eurocare (<http://www.eurocare.it/>), confronta la sopravvivenza e i percorsi di cura in Europa sulla base di dati di Registri Tumori. Un confronto fra i livelli di sopravvivenza (coorte 1995-99) Airtum con quelli Eurocare relativi a 23 Paesi fra i quali l'Italia, ha mostrato che per il totale dei tumori i dati italiani sono nella media europea e per prostata, mammella femminile e colon-retto risultano superiori di 3-5 punti percentuali alla media europea.

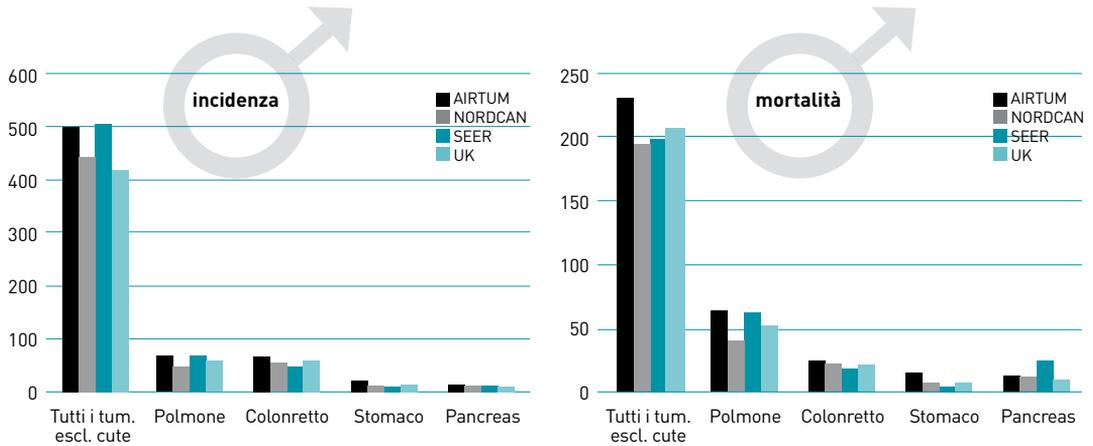


FIGURA 17. Confronto geografico dei tassi di incidenza e mortalità per i principali tumori, uomini. Tassi di incidenza standardizzati sulla popolazione europea dei principali tumori, uomini.

Sede tumorale	EUROCARE-4	AIRTUM Italia
	sopravvivenza relativa standardizzata a 5 anni – % valore europeo (più basso – più alto)	sopravvivenza relativa standardizzata a 5 anni – % valore italiano (più basso – più alto)
Stomaco	25 (14-32)	30 (20-40)
Colon-retto	54 (39-60)	58 (45-64)
Fegato	9 (2-12)	10 (4-16)
Pancreas	6 (2-10)	5 (2-10)
Polmone	10 (8-15)	13 (8-16)
Melanoma	85 (63-92)	83 (62-89)
Mammella	80 (72-88)	83 (72-87)
Corpo dell'utero	76 (68-84)	79 (58-82)
Ovaio	34 (30-43)	36 (29-60)
Prostata	74 (48-85)	79 (56-83)
Testicolo	96 (92-98)	94 (69-100)
Vescica*	72 (56-78)	78 (71-82)
Linfoma di Hodgkin	80 (74-84)	80 (65-85)

TABELLA 17. Confronto fra la sopravvivenza relativa standardizzata a 5 anni Eurocare e Airtum con indicazione dei livelli disopra videnza minimi e massimi europei e italiani

** comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

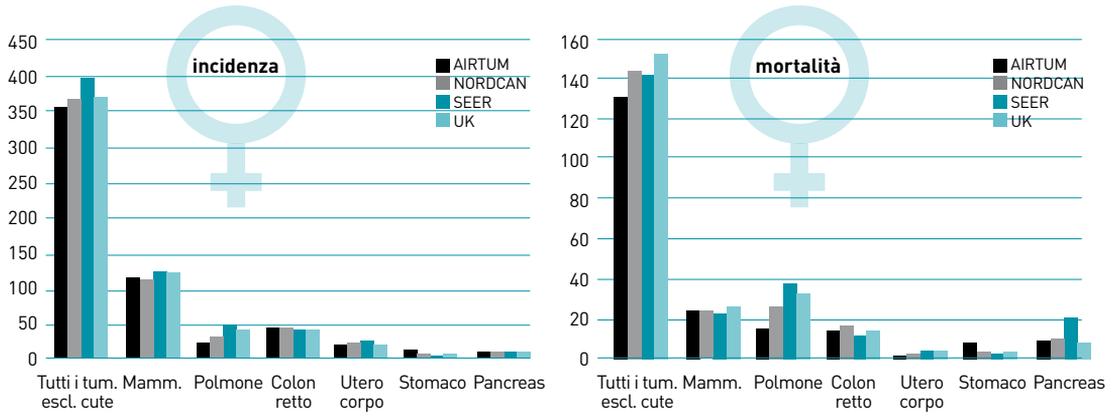


FIGURA 18. Confronto geografico dei tassi di incidenza e mortalità per i principali tumori, donne. Tassi di incidenza standardizzati sulla popolazione europea dei principali tumori, donne.

6 Neoplasie per singole sedi

A. Carcinoma della mammella

Fattori di rischio

L'età è il più importante fattore correlato con l'insorgenza del carcinoma della mammella e il rischio di ammalare cresce con l'età, anche se la curva di incidenza aumenta esponenzialmente sino agli anni della menopausa (intorno a 50-55 anni) e poi rallenta con un plateau dopo la menopausa, per poi riprendere a crescere dopo i 60 anni. Questo specifico andamento è legato sia alla storia endocrinologica della donna sia alla presenza ed alla copertura dei programmi di screening mammografico. La malattia presenta inoltre un'ampia variabilità geografica, con tassi più alti, fino a 10 volte, nei Paesi economicamente più avanzati. I fattori di rischio principali per questa neoplasia sono stati identificati nella storia riproduttiva, nel profilo ormonale e nelle abitudini di vita, in particolare numerosi studi hanno identificato la lunga durata del periodo fertile (con menarca precoce e menopausa tardiva), la nulliparità o la prima gravidanza a termine dopo i 30 anni, il mancato allattamento al seno e l'uso di contraccettivi orali.

Obesità, scarso esercizio fisico, alto consumo di carboidrati e di grassi saturi sono anch'essi considerati fattori di rischio importanti¹ e correlati all'aumento degli ormoni sessuali, in premenopausa attraverso il ruolo dell'insulina e all'IGF-1, in menopausa attraverso l'aumento di androgeni ed estrogeni indotti da enzimi del tessuto adiposo. L'utilizzo di terapia ormonale sostitutiva, specie se basata su estroprogestinici sintetici ad attività androgenica^{2,3} costituisce anch'essa un rischio. Negli Stati Uniti la diminuzione di questa pratica largamente diffusa in passato (molto più che in Italia), appare tra i fattori determinanti le riduzioni di incidenza che si sono osservate a partire dagli anni Duemila. Costituiscono inoltre fattori associati all'insorgenza della malattia anche radioterapie pregresse (toraciche e specialmente prima dei 30 anni) e precedenti displasie o neoplasie del tessuto mammario.

Importante, inoltre, la valutazione della storia familiare. Sebbene la maggior parte di carcinomi mammari sia di forma sporadica, il 5%-7% è legato a fattori ereditari, 2/3 dei quali determinati dalla mutazione di due geni, BRCA-1 e

BRCA-2. Nelle donne portatrici delle mutazioni BRCA-1 e BRCA-2 il rischio di ammalarsi nel corso della vita è del 50%-80%.

Agire su alcuni fattori di rischio modificabili riduce il rischio di sviluppare un carcinoma mammario. In uno studio recentemente pubblicato è stato presentato un modello di predizione del rischio assoluto per le donne italiane⁴, che individua tre fattori modificabili (attività fisica, consumo di alcool e body mass index) su cui impostare strategie di prevenzione specialmente attraverso una regolare attività fisica quotidiana, abbinata ad una dieta equilibrata (tipo mediterranea), fattori che consentono un miglioramento dell'assetto metabolico e ormonale. Lo studio citato mostra come l'intervento su questi fattori possa ridurre il rischio in 20 anni dell'1,6% in menopausa, arrivando al 3,2% nelle donne con anamnesi familiare positiva e al 4,1% nelle donne ad alto rischio (circa il 10% dell'intera popolazione), percentuali che applicate all'alto numero di casi incidenti si traducono nella riduzione di un cospicuo numero di tumori.

In Italia il gradiente decrescente d'incidenza Nord-Sud, tradizionalmente riferibile al maggior numero di nascite al Sud (tassi di fecondità nel 1981 di 2,04 al Sud, 1,41 al Centro e 1,28 al Nord), si è andato rapidamente annullando negli ultimi anni parallelamente alle differenze di tasso di fecondità (1,32 sia al Sud che al Nord nel 2005)⁵. Inoltre la diffusione su larga scala dei programmi di screening mammografico, dalla seconda metà degli anni '90 ha contribuito a notevoli e differenti variazioni di incidenza tra le diverse Regioni per l'intercettazione, soprattutto nei primi *round* del programma, di un considerevole numero di lesioni prevalenti.

Incidenza

Si stima che nel 2011 verranno diagnosticati in Italia circa 45.000 nuovi casi di carcinomi della mammella, di cui solo l'1% nei maschi. Non considerando i carcinomi cutanei, il carcinoma mammario è la neoplasia più diagnosticata nelle donne, in cui circa un tumore maligno ogni tre (29%) è un tumore mammario^{Tabella 2}. Considerando le frequenze nelle varie fasce d'età, i tumori della mammella rappresentano il tumore più frequentemente diagnosticato tra le donne sia nella fascia d'età 0-49 anni (40%), sia nella classe d'età 50-69 anni (35%), sia in quella più anziana ≥ 70 anni (20%)^{Tabella 7}. Intorno all'anno 2000, l'incidenza del carcinoma mammario ha presentato una flessione in molte aree del mondo. Negli USA una significativa riduzione di incidenza osservata nel 2003 nelle donne con età ≥ 50 anni e prevalentemente dei tumori ormonoresponsivi, è stata messa in relazione al drastico uso delle prescrizioni della terapia ormonale sostitutiva in menopausa⁶ dopo la pubblicazione dei risultati dello studio WHI (Women's Health Initiative)³ che avevano evidenziato una aumentata incidenza di tumori invasivi della mammella e di malattie cardiovascolari con l'uso di una terapia ormonale contenente estro-progestinici. In Italia tale iniziale riduzione di incidenza, considerando la minore diffusione della terapia ormonale sostitutiva tra le donne in menopausa, viene principalmente riferita all'effetto di saturazione dell'incidenza determinata dai primi round dei programmi di screening mammografico⁷ che nella seconda metà degli anni '90 hanno interessato ampie aree del Paese ^{Tabella}

11. Figura 12. Le differenze tra macro-aree osservate nel periodo 2005-2007 ^{Tabella 12-13},

che confermano una maggiore incidenza al Nord (123,15 casi/100.000 abitanti) rispetto al Centro (103,28 casi/100.000 abitanti) e al Sud-Isole (87,15 casi/100.000 abitanti), esprimono la somma dei diversi fattori in gioco, dalla diversa diffusione dello screening mammografico alle disomogeneità nella presenza dei fattori di rischio precedentemente indicati. In funzione di quest'ultima variabile e anche dell'invecchiamento della popolazione italiana con il conseguente allungamento della vita media (incremento molto rilevante e continuo nel tempo), è previsto un aumento dei nuovi casi di carcinoma della mammella per i prossimi decenni: dai 44.701 stimati per il 2011, si passerà ai 48.984 nuovi casi per il 2020 (+9,6%) e ai 51.668 nuovi casi per il 2030 (+15,6%) ^{Tabella 6}.

Mortalità

Anche per il 2011 il carcinoma mammario rappresenterà la prima causa di morte per tumore nelle donne, con circa 12.000 decessi stimati ^{Tabella 3}, al primo posto anche in diverse età della vita, rappresentando il 30% delle cause di morte oncologica prima dei 50 anni, il 21% tra i 50 e i 69 anni e il 13% dopo i 70 anni ^{Tabella 4}. Dalla fine degli anni Ottanta si osserva una moderata, ma continua tendenza alla diminuzione della mortalità per carcinoma mammario (-1,7%/anno), attribuibile ad una più alta sensibilità e anticipazione diagnostica e ai progressi terapeutici ^{Tabella 11, Figura 12}. Le differenze di mortalità osservate tra le diverse macro-aree italiane ^{Tabelle 14-15} sono abbastanza omogenee, con un tasso standard di 24,8 casi/100.000 al Nord, 21,1 casi/100.000 al Centro e 24,7 casi/100.000 al Sud-Isole ed un conseguente rapporto mortalità/incidenza più sfavorevole per le Regioni meridionali.

Sopravvivenza

La sopravvivenza relativa a 5 anni dalla diagnosi, indipendentemente da altre comorbidità, è in moderato e costante aumento da molti anni (81% per le donne ammalate dal 1990 al 1994, 85% dal 1995 al 1999, 87% dal 2000 al 2004) ^{Tabella 8}, in relazione a diverse variabili, tra cui l'anticipazione diagnostica (screening) e il miglioramento delle terapie. La buona prognosi a lungo termine della malattia presenta inoltre un andamento costante nel tempo: ad un anno dalla diagnosi la probabilità di sopravvivere altri 5 anni aumenta lievemente, così come a tre e cinque anni dalla diagnosi ^{Tabella 9}. Anche per la sopravvivenza sono presenti differenze geografiche tra le varie aree del Paese, sia pure in misura minore rispetto al passato, ma con la persistenza di una situazione più sfavorevole per le Regioni meridionali (81% a 5 anni contro l'85-87% del Centro-Nord, dati standardizzati per età) ^{Tabella 16}.

Prevalenza

Complessivamente in Italia vivono 522.235 donne (stima per l'anno 2006) che hanno ricevuto una diagnosi di carcinoma mammario, pari al 41,6% di tutte le donne che convivono con una pregressa diagnosi di tumore e pari al 23% di tutti i lungo sopravvissuti (uomini e donne) ^{Figura 5}. Tra queste 522.235 donne, la diagnosi è stata formulata da meno di 2 anni nel 16% dei casi, tra i 2 e 5 anni nel

21%, tra i 5 e 10 anni nel 25%, oltre i 10 anni nel 38%. La proporzione di questa casistica è maggiore nelle donne con età oltre i 75 anni (4.984 persone ogni 100.000 abitanti, il 14% in più della classe 60-74 e oltre il doppio rispetto alle 45-59enni) e nel Nord Italia (2.331/100.000 nel Nord-Ovest, 2.052/100.000 nel Nord-Est, 1.795/100.000 nel Centro e 1.151/100.000 nel Sud-Isole). Le differenze osservate dipendono da quelle esistenti nell'incidenza e nella sopravvivenza delle varie aree. Minime appaiono le differenze proporzionali di prevalenza del 2006 (23%) rispetto al 1992 (22%) ^{Tabella 10}.

Diagnosi precoce

La mammografia può diagnosticare un carcinoma mammario in uno stadio precoce di malattia quando il trattamento può essere più efficace e molto elevata la possibilità di ottenere guarigioni. Numerosi studi hanno dimostrato come la diagnosi precoce possa ridurre la mortalità da carcinoma mammario e aumentare le opzioni terapeutiche. La diffusione su larga scala in Italia dei programmi di screening mammografico, dalla seconda metà degli anni '90, ha contribuito a determinare una riduzione della mortalità specifica⁸, con una diminuzione degli interventi di mastectomia⁹ e con una modesta e del tutto accettabile quota di *overdiagnosis*¹⁰⁻¹¹. L'aumento di diagnosi di forme in stadio iniziale legato allo screening ha contribuito anche, unitamente ai progressi terapeutici, alla costante riduzione della mortalità per carcinoma mammario rilevata in Italia dalla fine degli anni '80 ^{Tabella 11, Figura 12}.

Alla stessa conclusione portano i risultati di un'analisi condotta in base a vari modelli statistici¹², secondo la quale lo screening e la terapia sistemica adiuvante hanno concorso in uguale misura alla riduzione di mortalità per carcinoma della mammella in USA tra il 1975 e il 2000. La mammografia è indicata in tutte le donne a partire dai 50 anni con cadenza biennale. Nelle donne nella fascia di età tra i 40 e 50 anni la mammografia andrebbe eseguita personalizzando la cadenza sulla singola paziente sulla base anche dei fattori di rischio quali la storia familiare e la densità del tessuto mammario. Nelle donne ad alto rischio per importante storia familiare di carcinoma mammario o perché portatrici di mutazione di BRCA1 e/o BRCA-2, i controlli mammografici dovrebbero essere iniziati all'età di circa 30 anni o 10 anni prima dell'età di insorgenza del tumore nel familiare più giovane, nonostante la bassa sensibilità della mammografia in questa popolazione. La risonanza magnetica mammaria è raccomandata, in aggiunta alla combinazione di mammografia ed ecografia mammaria annuale, per le pazienti con mutazione di BRCA1 e/o BRCA-2 (alternando ogni sei mesi mammografia ed ecografia mammaria alla RM mammaria)¹³.

Terapia

Il carcinoma mammario *in situ*

Il trattamento del carcinoma duttale *in situ* è la chirurgia: chirurgia conservativa seguita da radioterapia sulla mammella residua; oppure mastectomia skin sparing o nipple sparing. La biopsia del linfonodo sentinella può trovare indicazione quando vi sono multipli cluster di microcalcificazioni e quando la

mastectomia sia necessaria. L'uso del tamoxifene dopo i trattamenti locali può rappresentare una opzione per le pazienti con recettori ormonali positivi, valutando il bilancio tra benefici attesi (riduzione di incidenza di forme in situ ed invasive) e potenziali rischi di effetti collaterali.

Il carcinoma mammario infiltrante operabile

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

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

Terapia sistemica adiuvante

Il trattamento sistemico adiuvante viene preso in considerazione dopo il trattamento chirurgico vista la significativa riduzione del rischio di recidiva e di morte ottenuta con la terapia ormonale, con la polichemioterapia e con la terapia a bersaglio molecolare (trastuzumab). La terapia sistemica adiuvante viene decisa in base alle caratteristiche biologiche del tumore al rischio di ripresa di malattia e all'entità del beneficio (in termini di riduzione assoluta e proporzionale del rischio di ripresa di malattia) prevedibile, valutando anche le tossicità della terapia, le preferenze della paziente, le malattie concomitanti e l'aspettativa di vita. Oggi, nella pratica clinica, possono essere identificati grazie ad una valutazione immunoistochimica alcuni sottogruppi fenotipici di carcinomi mammari che presentano una buona corrispondenza con i sottogruppi classificati in base ai profili di espressione genica. Tali sottogruppi, che hanno una rilevanza clinica ed implicazioni terapeutiche importanti, anche a livello di terapia adiuvante, sono: *luminali A*: recettori ormonali positivi, HER-negativi e bassa attività proliferativa; *luminali B*: recettori ormonali positivi, HER-negativi e alta attività proliferativa; *HER2-positivi*: HER2-sovrappreso (3+ alla immunoistochimica) o amplificato (FISH od altre metodiche); *triplo negativi*: assenza di espressione di entrambi i recettori ormonali e negatività di HER2.

L'*ormonoterapia adiuvante* è indicata in tutte le pazienti con tumori ormonosensibili (ER $\geq 1\%$ e/o PgR $\geq 1\%$). Il tamoxifene (20 mg/os/die) è considerato il trattamento standard per le donne in premenopausa per una durata di 5 anni totali e può essere associato ad un analogo LH-RH per una durata di almeno 2

anni. Nelle donne in postmenopausa gli inibitori dell'aromatasi sono considerati i farmaci di prima scelta: come monoterapia per 5 anni oppure in sequenza, dopo 2-3 anni di tamoxifene, per 5 anni complessivi di terapia ormonale.

La *chemioterapia adiuvante* è indicata in tutte le donne con bassi livelli di recettori ormonali (ER <10%) e età inferiore a 70 anni. Nelle donne anziane va associata sempre una valutazione attenta delle comorbidità prima di definire il trattamento. La chemioterapia è indicata anche nelle donne HER2-positivo, indipendentemente dai recettori ormonali. Nelle donne con recettori ormonali positivi l'effetto della chemioterapia è ridotto e va attuata dopo una attenta valutazione dei fattori di rischio e degli altri parametri biologici. La polichemioterapia è superiore alla monochemioterapia. In generale i regimi sequenziali antracicline-taxani per 18-24 settimane sono i trattamenti di scelta anche se, visto la ampia disponibilità di diversi regimi chemioterapici, la terapia può essere relativamente personalizzata.

Nelle pazienti con tumore HER2-positivo (3+ all'immunoistochimica o FISH amplificato) è indicata, in aggiunta alla chemioterapia e all'eventuale terapia ormonale, la terapia con l'anticorpo monoclonale trastuzumab per un anno. È preferibile che il trastuzumab sia utilizzato in contemporanea con un taxano.

Terapia sistemica primaria o neoadiuvante

La terapia sistemica primaria o neoadiuvante trova indicazione, come trattamento iniziale, nella strategia terapeutica delle forme localmente avanzate non operabili (stadio IIIB-IIIC) o infiammatorie. La terapia locale, chirurgica e/o radiante, segue ove possibile la terapia primaria.

L'uso di una terapia sistemica primaria trova inoltre indicazione nei tumori operabili (stadio I-II-IIIA) ma candidati a mastectomia, al fine di aumentare le possibilità di chirurgia conservativa che, a causa delle dimensioni della neoplasia, non risulti effettuabile d'emblée. In generale qualsiasi regime chemioterapico che si sia dimostrato efficace in terapia adiuvante è anche utilizzabile come chemioterapia primaria. Le pazienti HER2-positivo devono ricevere il trastuzumab anche in terapia primaria associato alla chemioterapia. La durata del trastuzumab è complessivamente di 52 settimane tra pre- e post-terapia locale.

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

Terapia della malattia metastatica

Con il passare dei decenni e con gli avanzamenti in campo diagnostico e terapeutico e la disponibilità di nuovi farmaci antitumorali, la sopravvivenza mediana globale della malattia metastatica è passata dai circa 15 mesi degli anni 1974-79, ai 27 mesi degli anni 1990-94 e agli oltre 50 mesi degli anni 1995-2000¹⁴. Il miglioramento della sopravvivenza può solo in parte essere ascritto al fenomeno della migrazione di stadio: il miglioramento delle tecniche diagnostiche ha portato a riconoscere come metastatiche una maggiore quantità di donne che nel passato venivano qualificate come iniziali (fenomeno di Will Rogers). In realtà la maggior parte del miglioramento è legato alla disponibilità di migliori terapie di supporto,

di nuovi farmaci e ad una migliore integrazione delle terapie sistemiche con le terapie locali. La scelta del trattamento richiede una attenta valutazione dei parametri biologici, come nella fase adiuvante, e delle caratteristiche del tumore, oltre che della situazione psico-fisica della donna. L'ormonoterapia (tamoxifene+LHRH in premenopausa; inibitori dell'aromatasi o fulvestrant in postmenopausa) trova indicazione nei tumori con recettori ormonali positivi, in presenza di una malattia indolente. Una chemioterapia trova indicazione nel caso di malattia con recettori ormonali negativi, metastasi viscerali multiple o "life threatening", malattia aggressiva (breve intervallo libero di malattia), pazienti giovani con metastasi viscerali, o pazienti che non rispondano più alla terapia ormonale. In generale la monochemioterapia è il trattamento di scelta. I regimi di combinazione sono da preferire in presenza di malattia aggressiva allorchè sia necessaria una rapida riduzione della massa tumorale. La scelta della chemioterapia si basa anche sul precedente trattamento ricevuto in neoadiuvante/adiuvante.

Le pazienti con malattia HER2-positiva ricevono trastuzumab associato a chemioterapia o ormonoterapia e lo continuano sino a progressione di malattia. Alla progressione ricevono lapatinib associato a capecitabina o a ormonoterapia. In generale sembra che mantenere il blocco dello HER2 con farmaci adeguati (anticorpi monoclonali o piccole molecole) associato a chemioterapia o ad ormonoterapia sia la strategia migliore.

Nelle pazienti con metastasi ossee litiche e nei casi di ipercalcemia neoplastica è indicato un trattamento con bifosfonati (pamidronato di sodio, acido zoledronico, ibandronato). La radioterapia e la chirurgia, nella fase metastatica, trovano indicazioni in casi selezionati (localizzazioni singole o malattia oligometastatica) ed in situazioni cliniche particolari come terapie palliative. Nelle donne con diagnosi di malattia metastatica come prima diagnosi è anche indicata la rimozione radicale del tumore primitivo in particolare se responsive alla terapia sistemica: pur in assenza di studi randomizzati, questa strategia sembra migliorare la sopravvivenza.

Prospettive future

La diffusione di programmi di prevenzione primaria e di chemioprevenzione potranno ridurre l'incidenza di carcinoma mammario nei prossimi decenni. L'estensione dei programmi di screening mammografico su tutto il territorio nazionale e la maggiore adesione agli stessi da parte delle donne contattate potranno aumentare le diagnosi di forme iniziali di carcinoma mammario e questo, unitamente all'avvento e alla diffusione di nuove tecniche radioterapiche e chirurgiche, potrà migliorare i risultati finora ottenuti in termini di riduzione di mortalità per tumore mammario. Ulteriori progressi nel trattamento delle forme metastatiche deriveranno dalla utilizzazione di nuovi agenti chemioterapici (eribulina, già approvata da FDA in USA e da EMA in Europa), e di nuovi farmaci per il trattamento delle metastasi ossee (ad esempio, il denosumab, un anticorpo monoclonale che si lega a RANK ligando bloccando la proteina RANK e in tal modo sopprimendo la funzione degli osteoclasti e quindi il riassorbimento osseo).

I recenti risultati degli studi clinici di terapia sistemica neoadiuvante nel carcinoma mammario HER2-positivo e degli studi con inibitori di PARP nei tumori

metastatici triplo negativi, hanno tuttavia evidenziato una estrema eterogeneità delle neoplasie mammarie, anche all'interno di sottogruppi ritenuti finora omogenei per caratteristiche biopatologiche. Gli studi traslazionali in corso permetteranno di chiarire questi aspetti ed uno degli obiettivi più importanti dei prossimi anni sarà proprio quello di giungere ad una migliore conoscenza biologica del carcinoma mammario al fine di identificare, anche nella pianificazione degli studi clinici, gruppi omogenei di neoplasie nei quali testare nuove strategie diagnostico-terapeutiche e nuovi farmaci.

Bibliografia

- Berrino F, Micheli A. Ormoni, fattori costituzionali, dieta e carcinoma mammario. *Attualità in Senologia* 2005; 44: 12-21.
- Beral V, Million Women Study Collaborators, Bull D, et al. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007; 369:1703-1710.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288:321-333.
- Petracci E, Decarli A, Schairer C et al. Risk factor modification and projections of absolute breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1037-1048.
- ISTAT. 100 statistiche per il Paese. Indicatori per conoscere e valutare. 2008.
- Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N et al. The decrease in breast cancer incidence in 2003 in United States. *N Engl J Med* 2007; 356:1670-164.
- Crocetti E, Buzzoni C, Falcini F, et al. Disentangling the roles of mammographic screening and HRT in recent breast cancer trends in Italy by analyses based on calendar time and time since screening activation. *Breast J* 2010;16: 350-355.
- Puliti D, Miccinesi G, Collina N, et al. Effectiveness of service screening: a case-control study to assess breast cancer mortality reduction. *Br J Cancer* 2008; 99: 423-427.
- Zorzi M, Puliti D, Vettorazzi M, et al. Mastectomy rates are decreasing in the era of service screening: a population based study in Italy (1997-2001). *Br J Cancer* 2006; 95: 1265-8.
- Paci E, Miccinesi G, Puliti D, et al. Estimate of overdiagnosis of breast cancer due to mammography after adjustment for lead time. A service screening study in Italy. *Br Cancer Res* 2006; 8: R68.
- Paci E, Coviello E, Miccinesi G, et al. Evaluation of service mammography screening impact in Italy. The contribution of hazard analysis. *Eur J Cancer* 2008; 44: 858-865.
- Berry DA, Cronin KA, Plevritis S et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1784-1792.
- Neoplasie della mammella-Linee guida AIOM 2010. www.aiom.it.
- Giordano SH, Budzar AU, Smith TL, et al. Is breast cancer survival improving? *Cancer* 2004; 100:44-52.

B. Carcinoma della prostata

Fattori di rischio

Nell'ultimo decennio è divenuto il tumore più frequente nei maschi dei Paesi occidentali. Alla base di questo fenomeno, più che la pressione di fattori di rischio, si trova la maggiore probabilità di scoprire la malattia, che è presente in forma latente nella maggior parte degli uomini (oltre i 50 anni nel 15-30%, a 80 anni circa il 70%)¹. Più delle cause di insorgenza sono di conseguenza interessanti i fattori che ne influenzano l'evoluzione che porta una quota di queste lesioni dallo stato di latenza (asintomatico per tutto il corso della vita) a forme clinicamente più aggressive e prognosticamente più problematiche. La diffusione del dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA) nell'ultimo decennio ha profondamente modificato l'epidemiologia di questo tumore, anche in senso qualitativo: l'emergere di forme clinicamente silenti e biologicamente non aggressive

ha infatti reso più difficile l'interpretazione degli studi eziologici e la valutazione della diversa distribuzione dei fattori di rischio in passato correlati all'insorgenza di questa malattia, tra i quali il consumo elevato di carne e latticini, dieta ricca di calcio (con conseguente elevata concentrazione di IGF-I ematico) e alti livelli di androgeni nel sangue. La malattia appare peraltro legata a fattori ereditari in una moderata percentuale di casi (<15%)^{2,3}. Allo stato attuale, mentre è in discussione l'attuazione dello screening organizzato, esistono evidenze sufficienti che attribuiscono a questa pratica un'elevata quantità di sovradiagnosi⁴.

Incidenza

Il tumore della prostata è attualmente la neoplasia più frequente tra i maschi (20% di tutti i tumori diagnosticati)^{Tabella 2} a partire dai 50 anni di età^{Tabella 7}. Nel 2011 sono attesi circa 42.000 nuovi casi. Il carcinoma prostatico ha mostrato negli ultimi decenni una costante tendenza all'aumento^{Tabella 11}, particolarmente intorno agli anni 2000 in concomitanza con la maggiore diffusione del test del PSA quale strumento per la diagnosi precoce dei casi prevalenti^{Figura 14}. A partire dal 2003 il trend di incidenza si è moderatamente attenuato, specie tra i 50 e i 60 anni. Come per altre neoplasie è presente un gradiente Nord-Sud tra le diverse regioni italiane: rispetto ai 109,5 casi/anno tra residenti del Nord-Italia, le regioni del Centro registrano un -22% (85,3/100.000) e quelle del Sud addirittura un -44% (61,4/100.000)^{Tabelle 12-13}, dato anch'esso riferibile alla diversa distribuzione geografica di molteplici fattori, in primis la diffusione del test PSA. Coerentemente a ciò è atteso un moderato e costante aumento anche per i prossimi decenni, con un'incidenza stimata di circa 43.000 casi nel 2020 e di circa 50.000 nel 2030^{Tabella 6}.

Mortalità

Nel 2011 sono attesi circa 7.800 decessi per cancro prostatico (in riferimento all'8% delle morti per tumore negli uomini del 2005-2007)^{Tabella 3} pur considerando che le comorbidità generalmente presenti nelle persone anziane possono rendere complesso separare i decessi per tumore della prostata da quelli con tumore della prostata. In considerazione della diversa aggressività delle differenti forme tumorali, il carcinoma prostatico, pur trovandosi al primo posto per incidenza occupa il terzo posto nella scala della mortalità, nella quasi totalità dei casi riguardanti maschi al di sopra dei 70 anni^{Tabella 4}. Si tratta comunque di una causa di morte in costante moderata diminuzione (-1% per anno) da oltre un ventennio^{Tabella 11, Figura 14}. A conferma del diverso ruolo giocato dall'anticipazione diagnostica, legata ad una consistente quota di sovradiagnosi nell'Italia Settentrionale, rispetto al Centro e al Meridione, non si osservano sostanziali differenze di mortalità per questa neoplasia fra le varie aree del Paese, con livelli assestati sui 17-18 casi ogni 100.000 abitanti/anno^{Tabelle 14-15}.

Sopravvivenza

La sopravvivenza dei pazienti con carcinoma prostatico, non considerando la mortalità per altre cause, è attualmente attestata all'88% a 5 anni dalla dia-

gnosi, in costante e sensibile crescita^{Tabella 8}. Per i pazienti in vita a 1, 3 e 5 anni l'aspettativa di vita migliora ulteriormente^{Tabella 9}. Il principale fattore correlato a questa tendenza temporale è dato dall'anticipazione diagnostica e dalla progressiva diffusione dello screening opportunistico, comportante evidentemente una quota di sovradiagnosi, peraltro con distribuzione disomogenea sul territorio nazionale. A ciò è ascrivibile per la sopravvivenza un gradiente Nord-Sud presente nel Paese (superiore al 90% nel Nord-Ovest e 78% nel Sud, dati standardizzati per età)^{Tabella 16}.

Prevalenza

In Italia si stima siano presenti circa 217.000 persone con pregressa diagnosi di carcinoma prostatico, circa il 22% dei maschi con tumore e quasi il 10% di tutti i pazienti (tra maschi e femmine) presenti nel Paese^{Figura 5}. Il 65% di queste diagnosi è stato formulato da meno di 5 anni, il 10% da più di 10 anni e, data la biologia della malattia, in gran parte in età più avanzate (5.900 casi ogni 100.000 ultrasessantacinquenni). In quanto effetto combinato dell'incidenza (alta e dipendente in gran parte da forme di screening opportunistico) e della mortalità (sensibilmente più bassa e in progressivo calo), la quota di gran lunga maggiore di questi pazienti è presente al Nord (1.117 casi ogni 100.000 abitanti nel Nord-Ovest, 1.016 nel Nord-Est) rispetto al Centro (803) e al Sud (393) in cui è costituita da prevalenza a breve termine, evidenziando situazioni molto differenziate rispetto alla richiesta di prestazioni sanitarie e più in generale di strategie di gestione in Sanità pubblica. Il carcinoma prostatico, come già detto, rappresenta il tumore che negli ultimi decenni ha mostrato nei maschi il maggiore incremento assoluto: notevoli differenze si registrano conseguentemente anche nel quadro odierno (10% di tutti i pazienti con tumore) rispetto ai primi anni '90 (3%)^{Tabella 10}.

Diagnosi precoce

La maggior parte dei carcinomi della prostata sono diagnosticati prima dello sviluppo dei sintomi attraverso lo screening spontaneo con il PSA, l'ecografia e la biopsia sotto guida ecografica, e l'esame digito-rettale. Nella fase iniziale il carcinoma della prostata è in genere asintomatico. Con il progredire della malattia loco-regionale i sintomi più frequenti sono la diminuzione della potenza del getto urinario, pollachiuria, ematuria, disuria, dolore perineale, che spesso si sovrappongono ai segni e sintomi della malattia prostatica. Nelle fasi più avanzate con la metastatizzazione ossea si sviluppa dolore alla colonna vertebrale, costole e in altre aree. Lo screening con il PSA può identificare tumori della prostata iniziali, anche anni prima che siano apprezzabili all'esplorazione digitale o che diano sintomi. Molti uomini che non hanno un tumore della prostata possono avere elevati valori di PSA ed essere sottoposti ad agobiopsia, così come uomini con carcinoma prostatico possono non presentare un PSA elevato. Inoltre poiché molti carcinomi della prostata presentano una crescita lenta che non richiederebbe una terapia durante la vita del paziente: in conseguenza di ciò esiste il pericolo di sovratrattamento e di esposizione al rischio degli effetti collaterali delle terapie stesse. Due importanti trial randomizzati per lo screening del carcinoma della prostata con PSA sono stati completati. Lo studio Nord-Americano (PLCO)

non ha evidenziato un beneficio sulla mortalità dello screening⁵, mentre lo studio europeo (ERSPC) ha dimostrato una riduzione del 20% del rischio di morte per carcinoma della prostata tra gli uomini invitati a sottoporsi allo screening rispetto a quelli non invitati, anche se al prezzo di un'eccessiva sovradiagnosi⁶. Differenze nei metodi utilizzati nei due studi hanno contribuito al differente risultato dei due trial. Allo stato attuale delle conoscenze non vi sono indicazioni per una diffusione dello screening organizzato con il PSA.

Terapia

La valutazione dei fattori prognostici legati alla neoplasia (stadio, grado di Gleason e livelli di PSA), l'età, le comorbidità e l'aspettativa di vita sono fondamentali per la scelta della terapia. Nei pazienti con carcinoma della prostata localizzato esistono diverse opzioni di trattamento⁷: sorveglianza attiva, chirurgia, radioterapia. La sorveglianza attiva comporta il monitoraggio del decorso della malattia con la possibilità di intervenire in caso di progressione tumorale. La sorveglianza attiva è spesso proposta a pazienti che hanno una malattia a basso rischio e/o una limitata aspettativa di vita. Il monitoraggio richiede la valutazione del PSA ogni 3-6 mesi, l'esplorazione digitale ogni 6-12 mesi e comporta anche biopsie aggiuntive. La prostatectomia radicale comporta l'asportazione della prostata con i tessuti vicini. I linfonodi regionali possono essere asportati per determinare l'eventuale interessamento metastatico. Sono possibili diversi approcci, che comprendono la chirurgia convenzionale e la chirurgia mini-invasiva laparoscopica. La chirurgia *nerve sparing* viene effettuata quando possibile per aumentare la probabilità di preservare una normale funzione sessuale.

Due tipi di radioterapia possono essere utilizzati per il carcinoma della prostata: a fasci esterni e brachiterapia. Nella radioterapia a fasci esterni il paziente riceve le radiazioni da una sorgente esterna in 8-9 settimane. La radioterapia conformazionale e la radioterapia ad intensità modulata, permettendo una distribuzione di dose limitata al volume bersaglio con conseguente risparmio dei tessuti sani circostanti, rendono possibile un incremento della dose somministrata e quindi un miglior controllo locale insieme ad una riduzione della tossicità. Nei carcinomi della prostata a prognosi favorevole la radioterapia a fasci esterni consente un controllo locale sovrapponibile alla chirurgia. I pazienti con carcinoma a prognosi intermedia sono quelli che possono maggiormente beneficiare della somministrazione di alte dosi di radioterapia. Nei pazienti a rischio intermedio o alto può essere raccomandata l'irradiazione dei linfonodi pelvici e/o la terapia di deprivazione androgenica insieme all'irradiazione a fasci esterni della prostata. La brachiterapia in molti centri prevede il posizionamento di piccoli *pellets* a volte indicati come *semi* nel tessuto prostatico. Vengono utilizzati impianti permanenti a basse dosi che gradualmente rilasciano radiazioni nel corso del tempo. Il trattamento di brachiterapia da solo può essere indicato per i carcinomi a basso rischio e combinato con la radioterapia esterna con o senza terapia ormonale di deprivazione androgenica per i carcinomi a rischio intermedio. Nei pazienti a rischio intermedio-alto, con un rischio di recidiva locale che può essere superiore al 40%, può essere indicato un trattamento radioterapico esterno e/o una terapia di deprivazione androgenica o ormonoterapia adiuvante dopo prostatectomia.

La terapia di deprivazione androgenica o ormonoterapia modifica gli effetti degli ormoni maschili sul tessuto prostatico e può essere effettuata mediante la castrazione chirurgica o la somministrazione di farmaci anti-androgeni. Per i pazienti con malattia metastatica la terapia di deprivazione androgenica o ormonoterapia rappresenta il trattamento di scelta. La soppressione della produzione degli androgeni viene attuata attraverso inibizione della sintesi o del rilascio di gonadotropine ipofisarie (utilizzando analoghi LHRH) e antiandrogeni non-steroidi. Il blocco androgenico totale si effettua con il trattamento di combinazione con orchietomia bilaterale o agonisti dell'LHRH e anti-androgeni non steroidi. Per i pazienti in progressione dopo deprivazione androgenica le opzioni terapeutiche sono l'ormonoterapia di seconda linea o la chemioterapia con docetaxel. Il docetaxel in combinazione con corticosteroidi rappresenta lo standard nella malattia ormono-refrattaria determinando un aumento in sopravvivenza. Nei pazienti in progressione dopo chemioterapia con docetaxel, un ulteriore vantaggio è dato dall'impiego in seconda linea di chemioterapia di un nuovo antitumorale il cabazitaxel⁸, recentemente approvato dall'Agenzia Europea del Farmaco e dall'abiraterone un inibitore selettivo della biosintesi degli androgeni⁹.

Bibliografia

1. Cauchi C, Saracino B, Lopez M, Bonadonna G, Carcinoma della prostata. In Lopez M, *Oncologia Medica Pratica*. Società Editrice Universo, Roma, III Edizione, 2010, 1985-2015.
2. Patel AR, Klein EA. Risks for prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2009; 6:87-95.
3. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research, Washington D.C. 2007, pp. 305-9.
4. Brawley OW, Prostate cancer screening: is it a teachable moment? *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1295-7.
5. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL III, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009; 360:1310-19.
6. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009;360:1320-28.
7. AIOM, Linea Guida, Carcinoma della prostata, 2009, www.aiom.it.
8. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147-54.
9. De Bono J, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2011, 364: 1995-2005.

C. Carcinoma del polmone

Fattori di rischio

Il fumo di sigarette è indubbiamente riconosciuto come il più consistente fattore rischio per l'insorgenza di un carcinoma del polmone: ad esso sono ascrivibili l'85-90% di tutti i tumori polmonari. Il rischio si incrementa con la quantità delle sigarette fumate e con la durata dell'abitudine al fumo. Il rischio relativo dei fumatori rispetto ai non fumatori è aumentato di circa 14 volte e si incrementa ulteriormente fino a 20 volte nei forti fumatori (oltre le 20 sigarette al giorno). La sospensione del fumo di sigaretta produce una forte riduzione del rischio¹.

I non fumatori esposti al fumo passivo presentano un aumento del rischio

relativo di ammalare di tumori del polmone nel corso della loro vita. Esposizioni ambientali o professionali a radon, asbesto e metalli pesanti quali cromo, cadmio e arsenico producono un incremento del rischio. Ulteriori fattori di rischio sono rappresentati dai processi infiammatori cronici quali la tubercolosi. Il ruolo della predisposizione genetica ed in particolare dei polimorfismi genici è stato argomento di studio negli ultimi anni, ma rimane, in ogni caso, preponderante il peso del fumo e dei fattori ambientali².

Incidenza

Nel 2011 sono attese 38.000 nuove diagnosi di tumore del polmone, delle quali un quarto incideranno nel sesso femminile. Esse rappresenteranno l'11% di tutte le nuove diagnosi di tumore nella popolazione generale e, più in particolare, il 15% di queste nei maschi ed il 6% nelle femmine^{Tabella 2}. Si calcola che attualmente 1 uomo su 9 ed una donna su 35 possa sviluppare un tumore del polmone nel corso della vita. Nel nostro Paese le neoplasie del polmone nei maschi, nel periodo 2005-2007, sono state marginalmente più incidenti nelle regioni settentrionali (72,74 casi/100.000 abitanti) rispetto a quelle centrali (64,25 casi/100.000 abitanti) e a quelle meridionali (70,53/100.000 abitanti). Nelle donne, invece, il divario di incidenza fra le regioni settentrionali e quelle meridionali è molto più marcato con un tasso di 21,88 casi/100.000 abitanti al Nord, di 18,59/100.000 abitanti al Centro e di 12,57/100.000 abitanti al Sud^{Tabella 12}. Il previsto invecchiamento della popolazione italiana e il conseguente aumento della prevalenza di soggetti in fasce di età più avanzata e più a rischio di sviluppare neoplasie comporterà un aumento di nuove diagnosi di tumori del polmone. Si stima, pertanto, che saranno circa 45.000 i nuovi casi nel 2020 e 51.500 nel 2030^{Tabella 6}. Il tumore del polmone è relativamente meno frequente fra i maschi con età inferiore a 49 anni (<5% di tutte le diagnosi di tumore). Esso rappresenta il terzo tumore per incidenza, dopo i carcinomi della prostata e del colon-retto, nei soggetti fra i 50 ed i 69 anni (14%) ed il secondo, preceduto dal carcinoma della prostata, in quelli al di sopra dei 70 anni (17%). Nelle donne, ove è molto raro prima dei 49 anni, è la quarta neoplasia fra i 50 ed i 69 anni (6%) e la terza (7%) al di sopra dei 70 anni^{Tabella 7}.

Le tendenze temporali di queste lesioni illustrano chiaramente gli andamenti del principale fattore di rischio (il fumo di sigaretta) in funzione di determinanti sociali e di genere. Al netto degli effetti legati all'invecchiamento della popolazione si registra una modesta diminuzione di incidenza negli uomini (in relazione ad una altrettanto modesta riduzione dell'abitudine al fumo), più accentuata a partire dal 1998 (-2,9%/anno) che rispetto ai circa 120 nuovi casi/100.000 dei primi anni '90 si stima porterà a circa 80/100.000 nel 2010³. A questa tendenza fa purtroppo riscontro un aumento dei nuovi casi tra le donne (+1,8%/anno nell'ultimo ventennio). ^{Tabella 11, Figure 11a-b}

Mortalità

Nel 2011 sono attese 36.000 morti per tumore del polmone. Nel corso della vita un uomo ogni 10 ed una donna ogni 44 corrono, secondo gli attuali dati, il

rischio di morire per tumore del polmone. Il tumore del polmone rappresenta la prima causa di morte per tumore nei maschi (il 28% del totale delle morti) e la terza causa nelle donne (11% del totale delle morti)^{Tabella 3}. Tra gli uomini il tumore del polmone è al primo posto tra le cause di morte oncologica in tutte le fasce di età essendo responsabile del 17% dei decessi per tumore tra i giovani (0-49 anni), del 31% tra gli adulti (50-69 anni) e del 27% tra gli ultrasessantenni.^{Tabella 4} Nelle donne è la seconda causa di morte per neoplasia nelle fasce di età fra 0-49 e 50-69 anni (rispettivamente il 10% ed il 14%) e la terza causa nelle ultrasessantenni (10%)^{Tabella 4}. I tassi di mortalità osservati nelle varie aree geografiche nazionali evidenziano, al pari dei dati di incidenza, un gradiente Nord-Sud con un tasso per 100.000 abitanti maschi di 65,8 al Nord, di 57,4 al Centro e di 63 al Sud, e un tasso per 100.000 abitanti femmine, rispettivamente, del 16,7, 14,1 e 10,7^{Tabella 14}. Anche per la mortalità l'analisi degli andamenti temporali conferma un decremento nei maschi a partire dal 1991 (-2,2%/anno) e un costante incremento nelle femmine (+1%/anno nel periodo 1986-2005). Così come per l'incidenza, anche questo dato è da porre in relazione al diverso andamento dell'abitudine al fumo nei due sessi degli ultimi due decenni^{Tabella 11, Figure 11a-b}.

Sopravvivenza

La percentuale di sopravvissuti a 5 anni fra i malati di tumore del polmone è sostanzialmente immutata nel tempo fra il quinquennio 1995-99 e il quinquennio 2000-2004 attestandosi intorno al 12% negli uomini ed al 16% (era il 15%) tra le donne^{Tabella 8}. La probabilità di sopravvivere per ulteriori 5 anni cambia notevolmente dopo la diagnosi, aumentando per i sopravvissuti ad 1, 3 e 5 anni da questa rispettivamente al 28%, 59% e 72 %^{Tabella 9}. Insignificanti sono le differenze per sopravvivenza nelle varie aree del nostro Paese con percentuali del 13%, 14%, 14% e del 11% fra i maschi e del 17%, 17%, 19% e 15% fra le donne rispettivamente nelle regioni del Nord-Ovest, Nord-Est, Centro e Sud, dati standardizzati per età^{Tabella 16}.

Prevalenza

Il tumore del polmone permane, ancora oggi, neoplasia a prognosi particolarmente sfavorevole e pertanto poco contribuisce, in percentuale, alla composizione dei casi prevalenti. Complessivamente è stato stimato che nel 2006 vivevano in Italia 75.365 persone con tumore del polmone, pari al 3,4% di tutti i pazienti con diagnosi di neoplasia. Di esse 57.321 erano i maschi (il 6% di tutti i malati di tumore) e 18.000 le donne (solo 1,5% di tutte le malate di tumore)^{Figure 5,6}.

In conseguenza della prognosi di queste lesioni il 42% dei pazienti si trova nei primi due anni dopo la diagnosi (63% entro i 5 anni), mentre solo il 10% ha superato i 15 anni di storia clinica. Per quanto riguarda i maschi si tratta inoltre di persone prevalentemente di età superiore ai 75 anni, con una proporzione di 1.046 casi ogni 100.000 abitanti. Nelle donne le maggiori proporzioni si riscontrano oltre i 60 anni (173 casi/100.000 nella fascia 65-74 anni, 190 tra le ultrasessantacinquenni) rispetto alle età più giovani (63/100.000 tra i 45 e 59 anni).

In relazione soprattutto alle differenze di incidenza si riscontrano inoltre dif-

ferenze territoriali, con 163 casi ogni 100.000 abitanti nel Nord-Ovest d'Italia, 141 nel Nord-Est, 143 nel Centro e 94 nel Sud-Isole. I pazienti prevalenti con tumore del polmone sono solo marginalmente variati dal 1992 al 2006 passando dal 4% al 3% di tutti i pazienti viventi con neoplasia e scendendo, nella classifica fra le varie sedi dal nono all'undicesimo posto ^{Tabella 10}.

Diagnosi precoce

Gli esami diagnostici di semplice esecuzione, quali la radiografia del torace e l'esame citologico dell'espettorato, hanno dimostrato una scarsa sensibilità e non sono stati capaci di produrre una significativa riduzione della mortalità⁴. Numerosi studi condotti in pazienti ad alto rischio, età superiore a 50 anni e forti fumatori, hanno prodotto promettenti risultati nell'individuazione di piccole neoplasie polmonari in pazienti asintomatici con l'utilizzo della TAC spirale, determinando un maggior numero di pazienti operati in stadio precoce, senza chiarire, al momento, se ciò possa tradursi in un beneficio in termini di riduzione della mortalità⁵. Uno studio intrapreso nel 2002 dal National Cancer Institute (National Lung Screening Trial) ha randomizzato 53.000 forti fumatori ad essere sottoposti per tre anni consecutivi ad una TAC spirale o ad una radiografia standard del torace. Lo studio è stato interrotto nel 2010, prima del previsto, quando i risultati, recentemente pubblicati, hanno per la prima volta evidenziato una riduzione del 20% del rischio di morte nei partecipanti sottoposti alla TAC spirale⁶. Le conclusioni dello studio sono estremamente incoraggianti, ma non sufficienti ancora per raccomandare la TAC spirale come procedura di screening di routine nei forti fumatori. Dagli studi ancora in corso, in particolare in Europa, si attendono risposte su varie questioni aperte come la valutazione dei costi e benefici dell'esame, il tasso di falsi positivi e il peso della sovradiagnosi e degli effetti collaterali dello screening. Per restringere la popolazione da sottoporre a TC periodica e migliorare la predittività del test, in futuro si potrà ricorrere anche a nuovi strumenti diagnostici, come l'analisi dei gas respiratori e dei marcatori presenti nel sangue e in altri campioni biologici. Un recente studio condotto all'Istituto Nazionale Tumori di Milano ha segnalato che la combinazione di 24 miRNA nel plasma definisce un profilo di rischio significativo non solo per lo sviluppo del tumore fino a due anni prima della comparsa del nodulo alla TC, ma dà indicazioni anche sul grado di aggressività che la malattia manifesterà⁷.

Terapia

Le scelte terapeutiche sono determinate dal tipo istologico (a piccole cellule o non a piccole cellule) e dallo stadio di presentazione e sono rappresentate dalla chirurgia, dalla radioterapia e dalla terapia medica, con chemioterapici e farmaci a bersaglio molecolare, quali gli antiangiogenetici e gli inibitori della attività del recettore per Epithelial Growth Factor (EGFR).

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

La chirurgia è il trattamento di scelta per i tumori localizzati fino allo stadio III A; l'utilizzo di chemioterapia adiuvante alla chirurgia si è dimostrato utile

nell'incrementare la sopravvivenza dei pazienti operati⁸. La radioterapia viene impiegata con intento curativo nei pazienti con tumori localizzati non candidabili alla chirurgia. Nei pazienti in stadio IIIB la radioterapia viene utilizzata in associazione alla chemioterapia⁸. La chemioterapia con la associazione di un platino-derivato e farmaci di cosiddetta nuova generazione (taxani, gemcitabina, vinorelbina, pemetrexed) è lo standard di trattamento dei pazienti con metastasi. Una metanalisi, pubblicata nel 2008, ha confermato che la chemioterapia produce un incremento statisticamente significativo della sopravvivenza rispetto alla terapia di supporto⁹. Il confronto fra le varie combinazioni non ha evidenziato un maggior risultato in termini di risposta obiettiva o di sopravvivenza determinato da alcuno degli schemi testati: la sopravvivenza mediana dei pazienti trattati con chemioterapia è da tempo attestata sugli otto dieci mesi e la sopravvivenza mediana libera da progressione intorno ai cinque mesi¹⁰. Nella scelta del secondo farmaco da associare al derivato del platino è stata recentemente messa in rilievo la migliore attività del pemetrexed nei tumori ad istologia non squamosa¹¹. Indubbiamente i più importanti risultati ottenuti negli ultimi anni nella terapia dei tumori del polmone sono stati ottenuti con le terapie a bersaglio molecolare. Interessanti prospettive in termini di aumento della sopravvivenza sono state evidenziate da studi di associazione di chemioterapia con l'antiangiogenetico bevacizumab e l'anticorpo monoclonale anti EGFR cetuximab¹²⁻¹³. In studi di fase II è stato dimostrato che la presenza di mutazioni a livello dell'esone 19 o 21 del gene codificante per EGFR predicono elevati tassi di risposta (intorno al 70%) e sopravvivenze mediane superiori a 20 mesi agli inibitori di tirosinchinasi gefinitib ed erlotinib¹⁴⁻¹⁵. Tali mutazioni, particolarmente frequenti in pazienti asiatici, donne, non fumatori e con adenocarcinoma, sono state riscontrate in circa il 13% dei pazienti italiani. Studi randomizzati hanno confrontato gefinitib o erlotinib alla chemioterapia standard a base di platino, come trattamento di prima linea nei pazienti con mutazione del gene per EGFR. È stato dimostrato un vistoso e statisticamente significativo aumento dei tassi di risposta obiettiva e della sopravvivenza nei pazienti trattati con gli inibitori di tirosinchinasi, confermando i risultati emersi dagli studi di fase II ed affermando il ruolo di questi farmaci come trattamento di prima linea nei pazienti con le mutazioni attivanti¹⁶⁻¹⁷. La presenza del gene di fusione ALK-EML4, presente in circa il 4% di pazienti con tumore del polmone non small cell, soprattutto con adenocarcinomi, è predittivo di elevata risposta all'inibitore di ALK crizotinib¹⁸.

Tumori a piccole cellule (small cell lung cancer)

La chemioterapia da sola o in associazione alla radioterapia rappresenta, ancora oggi, il trattamento di scelta determinando un elevato tasso di remissioni di malattia. Una sopravvivenza libera da malattia superiore a cinque anni è raggiungibile nel 10% dei pazienti con malattia limitata. Nei pazienti con malattia estesa la sopravvivenza mediana si attesta intorno ai 7-10 mesi, senza miglioramenti ottenuti nell'ultimo decennio¹⁸.

Bibliografia

- Humphrey EW, et al. The American Cancer Society Textbook of Clinical Oncology 1995; 220-235.
- Yokota J et al. Genetic basis for susceptibility to lung cancer: Recent progress and future directions. *Adv Cancer Res* 2010; 109:51-72.
- Ministero della Salute. Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2007-2008 e Documento tecnico di indirizzo per ridurre il carico di malattia del cancro per il 2011-2013. <http://www.salute.gov.it/tumori/tumori.jsp>.
- Fleehinger BJ et al. MR. Current status of screening for lung cancer. *Chest Surg Clin North Am* 1994; 4:1.
- Lopes Pegna A et al. Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. *Lung Cancer* 2009; 64(1):34-40.
- The National Lung Screening Trial Research Team . Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening *N Engl J Med* 2011; June 29, 2011, at NEJM.org.
- Boeri M et al. MicroRNA signatures in tissues and plasma predict development and prognosis of computed tomography detected lung cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 Mar 1; 108(9):3713-8.
- Schrump et al. Non small cell lung cancer . In DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9e 2011; cap 75:799-847.
- NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26(28):4617.
- Schiller JH et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced Non-Small-Cell lung Cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:92-98.
- Scagliotti GV et al. Treatment-by-histology interaction analyses in three phase III trials show superiority of pemetrexed in nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011 Jan; 6(1):64-70.
- Sandler A et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006 14;355(24):2542-50.
- Pirker R et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009 2;373(9674):1525-31.
- Morita S et al. Combined Survival Analysis of Prospective Clinical Trials of Gefitinib for Non Small Cell Lung Cancer with EGFR Mutations *Clin Cancer Res* 2009; 15(13): 4493-98.
- Rosell R et al. Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer *N Engl J Med* 2009; 361:958-67.
- Maemondo M et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362(25):2380-8.
- Rosell R et al. Erlotinib versus chemotherapy (CT) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: Interim results of the European Erlotinib Versus Chemotherapy (EURTAC) phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 7503).
- Kwak EL et al. Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2010; 363:1693-703.
- Krug Lm et al. et al. Small cell and neuroendocrine tumors of the lung. In DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9e 2011; cap 76: 848-870.

D. Carcinoma del colon-retto

Fattori di rischio

Circa l'80% dei carcinomi del colon-retto insorge a partire da lesioni precancerose (adenomi con componente displastica via via crescente). Gli stili di vita e la familiarità sono da tempo chiamati in causa quali fattori di aumento del rischio di incidenza di queste lesioni. Tra i primi spiccano fattori dietetici quali il consumo di carni rosse e di insaccati, farine e zuccheri raffinati, il sovrappeso e la ridotta attività fisica, il fumo e l'eccesso di alcool¹. Una protezione, oltre al controllo dei citati fattori di rischio, è conferita dal consumo di frutta e verdure, carboidrati non raffinati, vitamina D e calcio e dalla somministrazione di antinfiammatori non steroidei a dosi appropriate per lungo tempo². Ulteriori condizioni di rischio sono costituite dalla malattia di Crohn e dalla rettocolite ulcerosa^{3,4}. Circa un terzo dei tumori del colon-retto presenta caratteristiche

di familiarità ascrivibile a suscettibilità ereditarie⁵: solo una parte di questo rischio familiare (2-5%) è riconducibile a sindromi conosciute in cui sono state identificate mutazioni genetiche associate ad aumento del rischio di carcinoma coloretale^{6,7}. Fra queste le sindromi caratterizzate dall'insorgenza di polipi, quali la poliposi adenomatosa familiare (FAP) e quelle non poliposiche come la sindrome di Lynch. L'ereditarietà è per lo più su base autosomico-dominante. Per gli individui appartenenti a gruppi familiari a rischio non ancora inquadrati in sindromi definite il rischio di ammalare di carcinoma del colon-retto è circa doppio rispetto alla popolazione generale nel caso in cui sia presente un consanguineo di I grado, e più che triplo qualora quest'ultimo abbia contratto il tumore prima dei 50 anni di età⁸.

Incidenza

Il carcinoma del colon-retto è in assoluto il tumore a maggiore insorgenza nella popolazione italiana, con quasi 50.000 diagnosi stimate per il 2011. Tra i maschi si trova al terzo posto, preceduto da prostata e polmone (14% di tutti i nuovi tumori), nelle femmine al secondo posto, preceduto dalla mammella, con 13%^{Tabella 2}. Nella classifica dei tumori più frequenti per gruppi di età il carcinoma colon-retto occupa sempre posizioni elevate, variando nelle diverse età tra l'8 e il 15% negli uomini e tra il 5 e il 17% nelle donne^{Tabella 7}. La diffusione dei fattori di rischio, l'anticipazione diagnostica e l'aumento dell'età media della popolazione sono alla base della progressiva crescita dell'incidenza di questo tumore negli ultimi decenni. Al netto dell'effetto età, questo tumore conferma il trend in crescita nei maschi (solo però nelle localizzazioni coliche), mentre nelle femmine appaiono stabili sia le forme coliche che quelle rettali^{Tabella 11}. L'andamento temporale per gli uomini è passato da un +2,1%/anno degli anni '80-'90 a +0,7%/anno dell'ultimo decennio in studio, mentre nelle donne l'aumento (+0,7%/anno) appare omogeneo per tutto il ventennio esaminato^{Figure 8a-b}. I confronti geografici nazionali mostrano un gradiente Nord-Sud sia nei maschi (Centro -7%, Sud -28% rispetto al Nord) che nelle femmine (Centro +1%, Sud -21%)^{Tabelle 12-13}, anch'esso coerente con la diversa presenza dei fattori precedentemente indicati. Da ciò le ragioni che fanno stimare un ulteriore aumento dei casi nei prossimi decenni (rispetto al 2011 + 12% nel 2020 e +28% nel 2030)^{Tabella 6}.

Mortalità

Sulla base della situazione attuale si prevedono per il 2011 quasi 20.000 decessi per carcinoma del colon-retto (55% negli uomini), neoplasia al secondo posto nella mortalità per tumore (11% nei maschi, 12% nelle femmine)^{Tabella 3}, e tra il secondo e terzo posto nelle varie età della vita^{Tabella 4}. Dagli anni '80 la mortalità per questa patologia è in moderato calo sia per i maschi (-0,8%/anno, che per le femmine (-1,5%)^{Tabella 11, Figure 8a-b}. Presente anche se in grado moderato un gradiente Nord-Sud: nelle regioni settentrionali 25,9 maschi e 15 femmine ogni 100.000 abitanti/anno muoiono per cancro coloretale, mentre la mortalità è inferiore al Centro e al Sud (rispettivamente -7% e -15% nei maschi, -5% e -11% nelle femmine, dati standardizzati per età)^{Tabelle 14-15}.

Sopravvivenza

Il carcinoma del colon-retto presenta una prognosi sostanzialmente favorevole: il 58% dei pazienti incidenti nei primi anni '2000 risulta in vita a 5 anni dalla diagnosi, con una moderata tendenza all'aumento rispetto ai quinquenni precedenti^{Tabella 8}. Nei pazienti che superano le prime fasi della malattia la probabilità di sopravvivere per ulteriori 5 anni cresce progressivamente: quasi il 69% a un anno dalla diagnosi, l'84% e il 92% rispettivamente a 3 e 5 anni^{Tabella 9}. Le Regioni meridionali presentano indici di sopravvivenza inferiori di circa il 2% rispetto al Centro-Nord nei maschi e del 4-5% nelle femmine^{Tabella 16}.

Prevalenza

Sono quasi 300.000 i pazienti con pregressa diagnosi di carcinoma del colon-retto in Italia (51% maschi), al secondo posto tra tutti i tumori e pari al 13,2% di tutti i pazienti oncologici^{Figura 5}. Il 16% di questi si trova in verità ad ormai oltre 15 anni dalla diagnosi (e il 14% tra i 10 e i 15 anni), mentre la restante quota è equamente distribuita entro i 2, tra i 2 e i 5 e i 5 e 10 anni (23-24% per ogni periodo). In considerazione della stabile lieve tendenza al decremento della mortalità osservata da ormai lungo periodo, sono soprattutto l'incidenza (con la sempre maggiore tendenza alla diagnosi precoce e alla diffusione dei programmi di screening di questi ultimi anni) e la sostanziale buona sopravvivenza (tendente al miglioramento) a condizionare i "numeri" delle persone che convivono con questo tipo di diagnosi e la loro distribuzione lungo la storia clinica, con evidenti diverse esigenze assistenziali e di sostegno nel follow-up. La maggior parte di queste persone si concentra nelle età più anziane, con una proporzione, oltre i 75 anni di età, di 2.722 casi ogni 100.000 abitanti, più che doppia rispetto alla fascia 60-74 anni e di 8,5 volte maggiore di quella 45-59. Notevoli differenze si registrano tra le regioni del Nord e del Centro Italia (rispettivamente 632/100.000 nel NO, 598 nel NE, 639 nel Centro) rispetto al Sud (317/100.000). Un modesto aumento di prevalenza è stato osservato nell'ultimo decennio rispetto agli anni '90^{Tabella 10}.

Diagnosi precoce

Iniziando dall'età di 50 anni e fino all'età di 69 anni gli uomini e le donne, che sono nell'età mediana di rischio per sviluppare un carcinoma del colon-retto, dovrebbero iniziare il programma di screening. Lo screening per la prevenzione dei tumori del colon-retto è un intervento di prevenzione attiva mediante il test di ricerca di sangue occulto nelle feci e successiva colonscopia nei casi positivi, con ripetizione regolare ogni 2 anni. Lo screening può consentire il riscontro e la rimozione di precursori (adenomi) prima della trasformazione in carcinoma e la diagnosi di carcinomi in stadio iniziale, con una conseguente riduzione della mortalità sia per riduzione dell'incidenza che per il riscontro di carcinomi in stadi più iniziali, e quindi suscettibili di guarigione dopo terapia.

Terapia

La chirurgia è il più comune trattamento per il carcinoma del colon-retto⁹. La chemioterapia adiuvante con 5-fluorouracile/acido folinico e oxaliplatino (re-

gime FOLFOX4) nei pazienti con linfonodi positivi (stadio III) dopo chirurgia "curativa" ha prodotto un prolungamento della significativo in sopravvivenza rispetto al trattamento con solo 5-fluorouracile/acido folinico¹⁰. Analogamente il regime di combinazione con capecitabina e oxaliplatino (regime XELOX) presenta vantaggio a 3 anni dell'intervallo libero da malattia (DFS) rispetto al 5-fluorouracile/acido folinico¹¹.

Nel trattamento adiuvante dei pazienti in III stadio nessun vantaggio in sopravvivenza viene ottenuto con 5-fluorouracile/acido folinico in combinazione con irinotecan (regime FOLFIRI) rispetto al trattamento con solo fluoropirimidina¹². Nei pazienti in stadio II l'impiego della chemioterapia adiuvante a base di 5-fluorouracile/acido folinico rimane controverso e andrebbe limitato ai pazienti ad "alto rischio" (pT4, <12 linfonodi esaminati, occlusione/perforazione alla diagnosi). Negli studi di fase III disponibili (NSABP-C-08, AVANT, NSABP-C-07) nessun vantaggio è stato ottenuto con l'introduzione dei farmaci biologici (bevacizumab anticorpo monoclonale anti-VEGF, cetuximab anticorpo monoclonale anti-EGFR) in combinazione alla chemioterapia nel trattamento adiuvante.

Nella malattia metastatica il trattamento con tutti i tre farmaci antitumorali disponibili (5-fluorouracile/capecitabina, oxaliplatino e irinotecan) impiegati in linee successive di terapia ha raddoppiato la sopravvivenza rispetto alla chemioterapia con solo fluoropirimidina raggiungendo i 20-22 mesi¹³. L'introduzione di nuovi farmaci biologici mirati su bersagli cellulari (bevacizumab, cetuximab e panitumumab) e l'individuazione dello stato mutazionale dell'oncogene KRAS come test predittivo di risposta agli anticorpi monoclonali anti-EGFR (cetuximab, panitumumab) ha determinato un significativo miglioramento dell'efficacia clinica dei trattamenti¹⁴⁻¹⁸.

Un ulteriore progresso è stato ottenuto con l'introduzione della chirurgia delle metastasi epatiche (e polmonari). Nei pazienti con metastasi epatiche resecabili alla diagnosi o divenute resecabili dopo chemioterapia di "conversione", la resezione delle metastasi permette una "lungo sopravvivenza" nel 15% dei pazienti operati¹⁹.

Nel carcinoma localmente avanzato del retto medio-basso (localizzato a <12 cm dal margine anale) la chemioterapia con 5-fluorouracile/capecitabina in combinazione con la radioterapia pre-operatoria rappresenta lo standard di trattamento, riducendo in maniera statisticamente significativa l'incidenza di recidive locali²⁰⁻²². L'introduzione dell'oxaliplatino in combinazione con la fluoropirimidina nella chemio-radioterapia pre-operatoria non determina un aumento significativo delle risposte patologiche complete e pertanto ad oggi non trova indicazione nella pratica clinica²³⁻²⁴.

L'impatto reale dell'aggiunta dell'oxaliplatino nel trattamento pre-operatorio potrà essere valutato nei prossimi anni dopo un più lungo follow-up. L'impiego della chemioterapia adiuvante nei pazienti con carcinoma del retto-medio basso sottoposti chemio-radioterapia pre-operatoria rimane ad oggi un argomento controverso; nella pratica clinica dovrebbero essere considerati lo stadio clinico prima trattamento pre-operatorio e lo stadio patologico post-chirurgia.

Bibliografia

- Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2029-43.
- Marshall JR. Prevention of colorectal cancer: diet, chemoprevention and lifestyle. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37:73-82.
- Freeman HJ. Colorectal cancer risk in Crohn disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14:1810-11.
- Mellemkjaer L, Olsen JH, Frisch M., et al. Cancer in ulcerative colitis. *Int J Cancer* 1995; 60: 330-33.
- Czene K, Lichtenstein P, Hemminki K. Environmental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish Family-Cancer Database. *Int J Cancer* 2002; 99: 260-66.
- Ponz De Leon M, Benatti P, Rossi G et al. Epidemiology of tumors of the colon and rectum. Ed. Ufficio Attività Grafiche, Modena 2006.
- Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, et al. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2044-58.
- Butterworth AS, Higin JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2006; 42: 216-27.
- AIOM, Linea Guida, Carcinoma del colon-retto, 2010, www.aiom.it.
- André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343-51.
- Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al, Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1465-71.
- Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, et al: Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 3117-25.
- Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al, Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol*. 2004; 22:1209-14.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al, Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-42.
- Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al, Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013-19.
- Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, et al, Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 2011-9.
- Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al: Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:663-71.
- Douillard J, Siena S, Cassidy J, et al: Randomized, phase III study of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX-4) compared with FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:4697-75.
- Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al, Patients With Initially Unresectable Colorectal Liver Metastases: Is There a Possibility of Cure? *J Clin Oncol* 2009; 27:1829-35.
- Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*; 351: 1731-40.
- Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al: Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: Results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4620-5.
- Bosset JF, Collette L, Calais G, et al: Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114-23.
- Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al: Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodigie 2. *J Clin Oncol* 2010; 28:1638-44.
- Aschele C, Cionini L, Lonardi S, et al, Primary Tumor Response to Preoperative Chemoradiation With or Without Oxaliplatin in Locally Advanced Rectal Cancer: Pathologic Results of the STAR-01 Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2773-80.

E. Carcinoma dello stomaco

Fattori di rischio

L'infezione da *Helicobacter pylori* (HP) rappresenta il principale fattore di rischio, soprattutto per i carcinomi di tipo intestinale dell'antro gastrico. Concorrono, spesso con effetti interattivi, l'abitudine al fumo, la storia familiare e le abitudini alimentari: il basso consumo di verdura e frutta e l'alto consumo carni

rosse, di cibi conservati con sale, nitrati e affumicatura sono associati ad aumento del rischio². La gastrite cronica indotta da HP o da altre cause (compreso il reflusso biliare) induce condizioni di “stress ossidativo” con produzione di ossidi di azoto e calo della concentrazione dei fattori antiossidanti. In presenza di gastrite è inoltre innalzata l’attività proliferativa ghiandolare, che costituisce una condizione di rischio per lo sviluppo di displasia, fortemente stimolata anche dal rilascio di ioni ammonio attraverso la potente azione ureasica di HP.

La netta maggioranza dei carcinomi gastrici è costituita da forme sporadiche: solo l’1-3% dei casi è ascrivibile a forme di predisposizione ereditaria³. Queste includono la poliposi adenomatosa familiare (FAP), la sindrome di Lynch, la s. di Li-Fraumeni ed alcune forme della s. di Peutz Jeghers. Più recentemente è stata definita una forma di cancro gastrico ereditario diffuso (HDGC) caratterizzata dalla presenza di carcinoma di tipo istologico “diffuso” in consanguinei di I e II grado e dall’associazione, nelle donne, con il carcinoma mammario di tipo lobulare⁴.

Incidenza

Quasi 13.700 nuovi casi di carcinoma gastrico sono attesi nel 2011, attualmente al quinto posto in ordine di incidenza in entrambi i sessi (10% di tutti i tumori nei maschi, 4% nelle femmine)^{Tabella 2}. Questo ordine di frequenza è per la quasi totalità da attribuire all’incidenza in età avanzata (oltre 1 75 anni)^{Tabella 7}. Si tratta di una forma tumorale la cui frequenza è in calo da tempo in entrambi i sessi^{Tabella 11}: -3,4% all’anno nell’ultimo ventennio esaminato^{Figure 7a-b}. La presenza in Italia di un’area geografica tradizionalmente ad alto rischio (Appennino tosco-romagnolo e marchigiano) e di abitudini dietetiche protettive al Sud condiziona le differenze territoriali osservate. Rispetto ad un’incidenza annuale al Nord di 22,8 casi/100.000 abitanti nei maschi e di 11,8 nelle femmine, il Centro presenta un aumento del 16% negli uomini e dell’11% nelle donne, mentre il Sud fa registrare riduzioni rispettivamente del 27% e del 35%^{Table 12-13}. Considerando però la tendenza all’invecchiamento della popolazione italiana le attese sono di un complessivo aumento dei casi nel prossimo futuro, rispetto alle stime 2011 (+36% nel 2020 e +56% nel 2030)^{Tabella 6}.

Mortalità

Nel 2011, sulla base dei dati attuali, sono attese oltre 12.000 morti per questa neoplasia (56% nei maschi). Con il 7% tra i decessi per tumore il carcinoma gastrico occupa il quarto posto nei maschi e il quinto nelle femmine^{Tabella 3}, con una presenza più incisiva nell’età medio-avanzata^{Tabella 4}. Negli ultimi 20 anni la tendenza del fenomeno appare in netta diminuzione (-4,4%/anno nei maschi, -4,3% nelle femmine) analogamente e in misura maggiore di quanto avviene per l’incidenza^{Tabella 11, Figure 7a-b}. A livello nazionale i tassi più alti si osservano, coerentemente con i dati di incidenza, al Centro-Nord^{Tabella 14}, mentre le Regioni meridionali appaiono nettamente più protette (-34% nei maschi, -26% nelle femmine)^{Tabella 15}.

Sopravvivenza

Per la coorte di casi insorti nel 2000-2004 la sopravvivenza per carcinoma

gastrico si conferma bassa (28% a 5 anni nei maschi, 31% nelle femmine) e in modesto aumento rispetto ai periodi precedenti^{Tabella 8}. Analogamente a quanto accade anche in altre neoplasie aggressive, il rischio di esito infausto si concentra nel breve termine rispetto alla diagnosi. Per i pazienti vivi a 1, 3 e 5 anni, infatti, la probabilità di sopravvivere ulteriori 5 anni presenta infatti una crescita sensibile e progressiva (55%, 79%, 88% rispettivamente)^{Tabella 9}. Tra le diverse aree geografiche italiane non si osservano sostanziali differenze di sopravvivenza, pur con livelli leggermente maggiori al Nord per i maschi e al Centro per le femmine^{Tabella 16}.

Prevalenza

Poco più di 69.000 persone, equamente distribuite tra maschi e femmine (55 vs 45%) vivono in Italia con una diagnosi di carcinoma gastrico^{Figura 5}, il 3,1% di tutti i soggetti con tumore. Il 20% di questa coorte si trova a meno di due anni dalla diagnosi, il 39% entro i 5 e il 40% oltre i 10 anni. Si tratta per lo più anche per questo tumore di pazienti oltre i 75 anni di età, in cui si osservano 680 persone ogni 100.000 residenti (il doppio rispetto ai 60-74enni, quasi 9 volte rispetto ai 45-59enni). Le differenze tra aree geografiche sono anche in questo caso sensibili e determinate *in primis* dalle differenze di incidenza tra il Centro-Nord (123 persone ogni 100.000 nel NO, 155 al Nord-Est, 189 al Centro) ed il Sud, con una proporzione di “sole” 63 persone/100.000, conseguenza principalmente di una minore incidenza della malattia. A livello nazionale tra i primi anni '90 e il 2006 si è osservata una modesta diminuzione della prevalenza (4% vs 3%)^{Tabella 10}.

Diagnosi precoce

Nei paesi occidentali, differentemente da quanto avviene in Giappone, lo screening del carcinoma gastrico non è proponibile sia per la relativa bassa incidenza della neoplasia, sia perché non esistono studi randomizzati in questi paesi finalizzati a valutarne l'efficacia. I sintomi vaghi e aspecifici degli stadi iniziali rendono difficile una diagnosi precoce. Il controllo dell'infezione da HP e più corrette abitudini alimentari potrebbero contribuire a ridurre ulteriormente l'incidenza di questa neoplasia.

Terapia

Il carcinoma dello stomaco è ancora oggi più frequentemente diagnosticato in stadio localmente avanzato/metastatico. Un'adeguata chirurgia e soprattutto un'adeguata linfadenectomia impatta fortemente sull'OS⁵. La chirurgia con linfadenectomia D2 determina una riduzione delle recidive loco-regionali e della mortalità tumore-correlata rispetto alla D1 anche nei risultati a lungo termine del Dutch trial condotto su popolazione occidentale, e rappresenta oggi lo standard chirurgico⁶. La chemioterapia adiuvante dopo chirurgia “curativa” rispetto alla sola chirurgia non ha dimostrato un vantaggio significativo nel migliorare l'OS negli studi clinici di fase III; un miglioramento assoluto del 4-6% è stato valutato nelle meta-analisi degli studi disponibili⁷. Nella pratica clinica la chemioterapia adiuvante a base di composti del platino e fluoropirimidina è

riservata alle neoplasie con linfonodi positivi dopo chirurgia. Discusso è il ruolo della chemio-radioterapia post-chirurgica. Nello studio INT-116 la chemioterapia con 5-fluorouracile in combinazione con la radioterapia dopo chirurgia migliora l'OS rispetto alla sola chirurgia in pazienti però sottoposti ad una chirurgia non ottimale (in prevalenza D0 e D1)⁸. In considerazione dell'elevata percentuale di ricadute dopo chirurgia "curativa" e della bassa compliance ad un'adeguata chemioterapia adiuvante, è stata valutata nel carcinoma gastrico operabile l'efficacia della chemioterapia peri-operatoria (pre e post-chirurgica) rispetto alla sola chirurgia. I due studi conclusi di fase III, il MAGIC⁹ che utilizzava come chemioterapia il regime ECF e lo studio dell'FFCD¹⁰ con il regime CDDP/5FU, hanno evidenziato entrambi un vantaggio statisticamente significativo in OS per il trattamento peri-operatorio. Nella malattia avanzata una metanalisi¹¹ ha evidenziato un vantaggio in OS della chemioterapia rispetto alla migliore terapia di supporto (BSC) e della chemioterapia di combinazione rispetto alla monoterapia. Regimi di chemioterapia a due farmaci comprendenti composti del platino (cisplatino/oxaliplatino) e fluoropirimidine (5-fluorouracile/capecitabina) determinano una sopravvivenza mediana di 10-12 mesi. L'aggiunta a queste combinazioni di un terzo farmaco l'epirubicina nel regime ECF e il docetaxel nel regime DCF hanno presentato maggiore efficacia in studi randomizzati ma con un significativo aumento di tossicità. Migliore tollerabilità viene riscontrato per il regime a tre farmaci oxaliplatino/capecitabina/epirubicina (EOX)¹². L'iperespressione di HER-2 (presente in circa il 20% dei carcinomi dello stomaco) identifica un gruppo di pazienti sensibili al trattamento con il trastuzumab. Nello Studio ToGa il trastuzumab in combinazione cisplatino e capecitabina/5-fluorouracile produce un aumento di circa 2,7 mesi in OS rispetto al solo cisplatino e fluoropirimidina¹³. Altri farmaci biologici sono stati valutati in combinazione la chemioterapia a base di cisplatino e fluoroprimidine in studi di fase III. Il bevacizumab in combinazione con la chemioterapia non determina un aumento dell'OS rispetto alla sola chemioterapia nello studio AVAGAST. Lo studio EXPAND che valuta regime di cetuximab più cisplatino/capecitabina rispetto alla sola chemioterapia ha concluso il reclutamento ed i risultati sono attesi per il 2012.

Bibliografia

- Correa P, Piazuelo MB, Camargo MC. Etiopathogenesis of gastric cancer. *Scand J Surg* 2006; 95: 218-24.
- World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research, Washington D.C. 2007, pp. 265-70.
- Fitzgerald RC, Caldas C. Familial gastric cancer-clinical management. *Best Pract Res Gastroenterol* 2006;20:735-43.
- Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999; 36: 873-80.
- AIOM, Linea Guida, Carcinoma dello stomaco, 2010, www.aiom.it.
- Songun I, Putter H, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al, Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 439-49.
- The GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Benefit of Adjuvant Chemotherapy for Resectable Gastric Cancer. A Meta-analysis. *JAMA* 2010; 303:1729-37.
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al, Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001; 345:725-30.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355:11-20.
- Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative che-

motherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: a FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011; 29:1715-21.

11. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al, Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 2903-9.

12. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and

oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2008; 358:36-46.

13. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010; 376:687-97.

F. Carcinoma del pancreas

Fattori di rischio

Il fumo di sigaretta, anche passivo, è il fattore di rischio in assoluto più associato alla probabilità di sviluppare un carcinoma pancreatico: i fumatori presentano un rischio di incidenza da doppio a triplo rispetto ai non fumatori, è stata identificata una relazione dose-risposta e ben documentata è la diminuzione del rischio in rapporto alla cessazione del fumo^{1,2}. La proporzione di carcinoma pancreatico attribuibile al fumo è dell'ordine del 20-30% nei maschi e del 10% nelle femmine³. Altri fattori di rischio sono chiamati in causa per la frazione dei tumori non spiegabili dalla diffusione del fumo e di altre modalità di assunzione del tabacco: fra questi i fattori dietetici. L'obesità, la ridotta attività fisica, l'alto consumo di grassi saturi e la scarsa assunzione di verdure e frutta fresca sono correlati ad un più alto rischio di contrarre la malattia^{4,5}. È presente, anche se meno marcata, l'associazione con il consumo di alcol, mentre il rischio da consumo di caffè, proposto da alcuni studi del passato, non è stato in seguito confermato. Tra le patologie d'organo, la pancreatite cronica è considerata una condizione di rischio per questi tumori (fino a 10 volte e più rispetto alla popolazione generale), così come il diabete mellito (1,5-2 volte) e la pregressa gastrectomia (3-5 volte)⁶. Fino al 10% dei pazienti con tumori pancreatici evidenziano una storia familiare, che in alcuni casi è possibile spiegare nel contesto di sindromi note: la s. di Peutz Jeghers (rischio di oltre 100 volte)⁷, la "sindrome familiare con nevi atipici multipli e melanoma" (20-30 volte)⁸, la mutazione germline del gene BRCA-2 (3-10 volte)⁹, la pancreatite ereditaria (10 volte)¹⁰ e la sindrome di Lynch. Anche la presenza di varianti dei loci genomici dei gruppi sanguigni ABO (in particolare nei gruppi non 0) hanno mostrato una maggiore tendenza a sviluppare tumori pancreatici.

Incidenza

Nel 2011 sono attesi quasi 11.000 nuovi casi, circa il 3% di tutti i tumori incidenti tra maschi e femmine. Solo nelle donne oltre i 75 anni il carcinoma pancreatico è compreso tra i cinque tumori più frequenti (V posto, 5% dei casi)
Tabella 7. L'andamento temporale dell'incidenza di questa neoplasia, al netto delle variazioni di età nella popolazione, è in crescita sia nei maschi che nelle femmi-

ne (rispettivamente +1% e +1,3%/anno)^{Tabella 11, Figure 10a-b}. Netto anche per questa malattia il gradiente Nord-Sud: rispetto all'Italia settentrionale il Centro mostra livelli di incidenza pari a -17% nei maschi e a -22% nelle femmine, che al Sud passano a -22% e -33% rispettivamente^{Tabella 12-13}.

Nei prossimi decenni è atteso un moderato aumento dei nuovi casi di malattia, passando dai 10.788 del 2011 ai 12.180 del 2020 ai 13.928 del 2030^{Tabella 6}.

Mortalità

Il carcinoma pancreatico, con il 7% dei decessi, entra tra le prime 5 cause di morte per tumore soltanto nel sesso femminile^{Tabella 3}, ma nelle età centrali della vita occupa il quinto posto tra i maschi (7%) e il quarto (7%) tra le femmine (in queste ultime anche nelle età più avanzate)^{Tabella 4}. L'andamento nel tempo fa osservare una lieve, ma costante tendenza all'incremento negli ultimi 20 anni (+0,4%/anno negli uomini, +0,6% nelle donne)^{Tabella 11, Figure 10a-b}. Le Regioni del Nord mostrano livelli superiori di mortalità (13,8 casi x 100.000 abitanti/anno negli uomini, 9,9 nelle donne) nei confronti del Centro Italia (rispettivamente -20% e -24%) e del Meridione (-20% e -28%)^{Tabella 14-15}.

Sopravvivenza

Si tratta, com'è noto, di una delle neoplasie a prognosi più infausta: solo il 5% degli uomini e il 6% delle donne risultano vivi a 5 anni, senza sensibili scostamenti di prognosi negli ultimi 20 anni^{Tabella 8}. Anche per questa sede la rapidità dell'evoluzione della malattia colloca la grande maggioranza degli esiti negativi entro i primi mesi dalla diagnosi. Conseguentemente la speranza di vita nei sopravvissuti si allunga sensibilmente man mano che la data di diagnosi si allontana nel tempo: la probabilità di sopravvivere ulteriori 5 anni passa infatti al 22% per i pazienti vivi a un anno dalla diagnosi e al 65% e 80% rispettivamente a 3 e 5 anni dalla diagnosi^{Tabella 9}. Non si osservano differenze tra le diverse aree geografiche nazionali^{Tabella 16}.

Prevalenza

Il relativamente ristretto numero di persone affette da questa patologia (9.636, pari allo 0,4% di tutti i pazienti oncologici, equamente distribuiti tra maschi e femmine), è direttamente collegabile all'aggressività e alla conseguente breve sopravvivenza di questo tipo di tumore^{Figura 5}. Il 58% dei pazienti si trova infatti entro i due anni dalla diagnosi e solo il 23% oltre i 5 anni. Oltre i 75 anni di età sono complessivamente 65/100.000 abitanti le persone affette da questa patologia (46 entro i 60-74 e 17 tra i 45 e i 59 anni). Presente anche qui un gradiente Nord-Sud: 21 e 20 ogni 100.000 le persone rispettivamente al NO e al NE, 16 al Centro e 12 al Sud.

Diagnosi precoce

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

Terapia

Meno del 20% dei pazienti sono candidabili per una chirurgia con intento “curativo”, con una sopravvivenza a 5 anni intorno al 20%¹¹. Nei pazienti sottoposti a chirurgia “curativa” la chemioterapia adiuvante con 5-fluorouracile/acido folinico (ESPAC-1 Study)¹² o gemcitabina (CONKO-1 Study)¹³ migliora l’OS rispetto alla sola chirurgia. Nel trattamento adiuvante la gemcitabina presenta gli stessi risultati in OS del 5-fluorouracile/acido folinico (ESPAC-3 Study)¹⁴. L’efficacia della radio-chemioterapia post-operatoria appare limitata ai pazienti con chirurgia non radicale (R1)¹². Nella malattia metastatica il farmaco di riferimento rimane la gemcitabina con una sopravvivenza mediana di circa 6 mesi. I regimi di combinazione cisplatino/gemcitabina o gemcitabina/oxaliplatino non hanno dimostrato in studi randomizzati un vantaggio in OS rispetto alla sola gemcitabina. Di recente in uno studio di fase III della FFCD¹⁵ il regime di combinazione a tre farmaci con 5-fluorouracile/acido folinico, oxaliplatino e irinotecan (FOLFIRINOX) ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo in RR, PFS e OS rispetto alla gemcitabina, e questo regime può diventare un’opzione anche per il trattamento neoadiuvante in pazienti con buon performance status. L’introduzione di farmaci biologici nella malattia avanzata non ha determinato sostanziali vantaggi negli studi clinici di fase III. L’erlotinib in combinazione con la gemcitabina ha prodotto un vantaggio statisticamente significativo in OS ma clinicamente irrilevante rispetto alla sola gemcitabina; la combinazione della gemcitabina con cetuximab e bevacizumab in due ulteriori studi non ha prodotto alcun vantaggio in OS.

Bibliografia

- Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, et al. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 535-45.
- Vrieling A, Bueno-de Mesquita HB, Boshuizen HC et al. Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2010; 126:2394-403.
- International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs in the evaluation of the carcinogenic risks to humans Vol. 83: Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC, Lyon, France 2004.
- World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research (eds). Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. Second Expert Report. AICR, Washington DC, 2007.
- Arslan AA, HelzlsouerKJ, Kooperberg C, et al., Anthropometric measures, body mass index and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Arch Intern Med* 2010; 170:791-802.
- Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds). WHO classification of tumours of the digestive system (4th edition). WHO-IARC, Lyon 2010.
- Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV et Al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000; 119:1447-53.
- Lynch HT, Fusaro RM. Pancreatic cancer and the familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM) syndrome. *Pancreas* 1991; 6:127-31.
- Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risk for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol* 2004; 22:735-42.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P, Dimagno EP, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:442-6.
- AIOM, Linea Guida, Carcinoma del pancreas esocrino, 2009, www.aiom.it
- Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al: A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:1200-1210.
- Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al: Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: A randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297:267-277.
- Neoptolemos JP, Stocken DD, Basi C, et al: Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304:1073-81.
- Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al: FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364:1817-25.

G. Carcinoma del fegato

Fattori di rischio

Oltre il 70% dei casi di tumori primitivi del fegato sono riconducibili a fattori di rischio noti, in primis collegati alla prevalenza dell'infezione da virus dell'epatite C (HCV) che disegna con notevole precisione anche le differenze territoriali di incidenza in ambito nazionale, con un gradiente Sud-Nord atipico rispetto alla maggior parte delle neoplasie^{1,2}. Anche l'infezione da virus dell'epatite B (HBV) è correlata all'insorgenza della malattia: in ambito nazionale il suo ruolo è prevedibilmente destinato a calare in conseguenza delle campagne di vaccinazione nei nati dal 1978 in poi. Nelle aree del Nord-Italia circa un terzo dei tumori del fegato sono peraltro attribuibili all'abuso di bevande alcoliche. Ulteriori fattori di rischio sono rappresentati (specie in Asia orientale e nell'Africa sub-sahariana) dalle aflatossine assunte con l'alimentazione, specialmente in caso di coinfezione da HBV³, dall'emocromatosi, dal deficit di α -1 antitripsina, dall'obesità (specie se complicata da presenza di diabete) e dalla steatoepatite non alcolica, anche in assenza di infezione virale⁴. Anche il tabacco è stato recentemente riconosciuto tra i fattori di rischio⁵.

Incidenza

12.695 i nuovi casi attesi nel 2011, circa il 4% di tutti i nuovi casi di tumore con un rapporto di circa 2:1 tra maschi e femmine. L'andamento nel tempo dell'incidenza del carcinoma epatocellulare appare stabile nei due sessi dalla metà degli anni '90, al netto dell'effetto causato dall'invecchiamento progressivo della popolazione^{Tabella 11, Figure 9a-b}. Come premesso e contrariamente alla maggior parte delle neoplasie, questo tumore presenta un'insorgenza nettamente superiore al Sud, che presenta rispetto al Nord valori pari ad un +25% nei maschi e a +75% nelle femmine. Il Centro si caratterizza per un'incidenza più bassa sia rispetto al Nord (-31% negli uomini e -17% nelle donne) che al Sud^{Tabella 12-13}. Analogamente a quanto osservato in altre sedi, rispetto al 2011 i casi attesi di questa malattia per il futuro evidenziano un trend in moderato aumento (+14% dei casi nel 2020, +30% nel 2030)^{Tabella 6}.

Mortalità

Rientra tra le prime 5 cause di morte per tumore solo nei maschi (6%)^{Tabella 3}, ma è al terzo posto (7%) nella fascia di età 50-69 anni^{Tabella 4}. La mortalità nei maschi presenta un decremento a partire dai primi anni '90 (-1,6%/anno), mentre nelle femmine si osserva una tendenza alla diminuzione (-1,3%/anno) costante per tutto il periodo esaminato^{Tabella 11, Figure 9a-b}. In controtendenza rispetto al gradiente Nord-Sud di molte neoplasie, e analogamente all'incidenza, anche la mortalità per epatocarcinoma risulta più alta al Sud (19,2 decessi x100.000 abitanti/anno nei maschi, 8,3 nelle femmine), rispetto al Centro e al Nord^{Tabella 14-15}.

Sopravvivenza

Il 15% dei maschi e il 12% delle femmine che hanno contratto queste neopla-

sie nella prima metà degli anni 2000 risultano ancora in vita a 5 anni dalla diagnosi. Rispetto ai quinquenni precedenti la speranza di vita appare proporzionalmente migliorata, sia pure nel contesto di una malattia comunque a prognosi infausta^{Tabella 8}. La probabilità di sopravvivere per ulteriori 5 anni aumenta progressivamente nei pazienti vivi a 1, 3 e 5 anni (20%, 37% e 48% rispettivamente), simmetricamente al rischio di decesso che, massimo nel primo anno, tende a decrescere poi sensibilmente^{Tabella 9}. Come in altre neoplasie a prognosi severa, non si osservano significative differenze in ambito nazionale^{Tabella 16}.

Prevalenza

In Italia risiedono 21.416 persone con pregressa diagnosi di carcinoma epatico, l'1% di tutti i pazienti con tumore, con un rapporto tra maschi e femmine di 2,2:1^{Figura 5}. Anche per questi tumori, caratterizzati da una prognosi generalmente sfavorevole, la maggior parte delle persone si trova temporalmente in prossimità della diagnosi (il 48% entro i 2 anni, il 77% entro i 5 anni). Tra gli ultrasessantacinquenni la proporzione di persone con tumore è del 25% superiore ai 60-74enni (132/100.000 vs 106) e oltre il quintuplo rispetto ai 45-59enni. Non si osserva, come in altre neoplasie, un gradiente di distribuzione fra le diverse aree del Paese, per i motivi precedentemente addotti: 43 e 37/100.000 sono le proporzioni osservate rispettivamente nel NO e nel NE, 27 al centro e 38 al Sud.

Diagnosi precoce

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

Terapia

La strategia di trattamento per l'epatocarcinoma è in rapporto con la diffusione della malattia e lo stato di funzionalità epatica. Differenti classificazioni in stadi hanno valutato vari parametri e score⁶. La Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Classification ha correlato gli stadi di malattia con la modalità di trattamento⁷. Nello stadio iniziale i pazienti con sufficiente parenchima epatico funzionante possono essere sottoposti a resezione chirurgica e meno spesso a trapianto di fegato. Negli stadi intermedi sono indicati trattamenti ablativi locali con radiofrequenza e di chemioembolizzazione attraverso catetere arterioso (TACE). Negli stadi avanzati di malattia i pazienti con buona funzionalità epatica (Child A) possono essere sottoposti a terapia con sorafenib, un inibitore multichinasi, che nello studio di fase III SHARP confrontato con placebo ha determinato un aumento statisticamente significativo dell'OS⁸. I risultati favorevoli dello Studio SHARP sono stati confermati in uno studio anche su popolazione asiatica (ASIA-

PACIFIC Trial). La chemioterapia sistemica nell'epatocarcinoma presenta scarsa efficacia. Tra gli antitumorali la doxorubicina rappresenta il farmaco maggiormente attivo. Un recente studio di fase III in popolazione asiatica ha dimostrato un vantaggio in RR e TTP con la combinazione 5-fluorouracile/acido folinico e oxaliplatino (FOLFOX) nei confronti della doxorubicina⁹.

Bibliografia

1. Fusco M, Girardi E, Piselli P, et al. Epidemiology of viral hepatitis infections in a area of southern Italy with higher incidence rates of liver cancer. *Eur J Cancer* 2008; 44: 847-53.
2. Dal Maso L, Lise M, Zambon P, et al. Incidence of primary liver cancer in Italy between 1988 and 2002: an age-period-cohort analysis. *Eur J Cancer* 2008; 44: 285-92.
3. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans Vol. 82. Some traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalene and styrene. *IARC*, Lyon France 2002.
4. Polesel J, Zucchetto A, Montella M, et al. The impact of obesity and diabetes mellitus on the risk of hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2009; 20: 353-7.
5. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans Vol. 83. Tobacco, smoke and involuntary smoking. *IARC*, Lyon France 2004.
6. Huitzil-Melendez FD, Capanu M, O'Reilly EM, et al. Advanced Hepatocellular Carcinoma: Which Staging Systems Best Predict Prognosis? *J Clin Oncol* 2010; 28: 2889-95.
7. Llovet JM, Brù C, Bruix J: Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification. *Sem Liv Dis* 1999; 19:329-338.
8. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359:378-390.
9. Qin S, Bai Y, Ye S, et al: Phase III study of oxaliplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOX4) versus doxorubicin as palliative systemic chemotherapy in advanced HCC in Asian patients. *J Clin Oncol* 2010; 28, 15S, Abstr 4008.

7 Fonti e metodologia

I Registri tumori di popolazione

Con il termine di Registro tumori si indica un sistema per la raccolta di informazioni relative alle diagnosi tumorali, ai percorsi di cura e agli esiti riferiti ad un'intera popolazione nota. I Registri tumori clinici o Ospedalieri sono invece costituiti da casistiche di pazienti oncologici identificati perché afferenti a un determinato Ospedale o Servizio/i; di solito questi ultimi sono selezionati per eleggibilità a un certo trattamento, per età, ecc. Questa selezione e l'impossibilità di ricostruire la popolazione che li ha generati – basti pensare a centri di eccellenza che raccolgono pazienti non solo della propria area, ma di altre regioni – fa sì che le informazioni prodotte da questi registri non siano esprimibili come esperienza della popolazione generale.

I Registri tumori rappresentano un importante strumento per il monitoraggio della patologia oncologica. In diversi Paesi, come ad esempio quelli del nord Europa, l'attività di registrazione dei tumori avviene sull'intero territorio nazionale, mentre in altre nazioni, come in Italia, esistono Registri attivi in aree locali. In Italia l'attività di registrazione dei tumori si è sviluppata a partire dalla fine degli anni '70, attraverso la nascita di iniziative che hanno coinvolto la popolazione di aree amministrative di varia dimensione (da quella comunale a quella regionale). La rete di Registri tumori italiani riuniti nell'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM), comprende 30 Registri tumori generali (che raccolgono informazioni su tutti i tumori) e 5 Registri tumori specializzati (per fasce d'età o per specifico tumore, sempre riguardanti un'intera popolazione) e condivide un archivio centralizzato. La presenza dei Registri è maggiore nelle aree del nord Italia (49% del totale dei residenti monitorati), rispetto al centro (26%) e al sud (25%).

Nel complesso oltre 20 milioni di italiani, pari a un terzo della popolazione residente totale, vivono in aree dove è presente un Registro tumori di popolazione; la rete italiana dei Registri, in continua espansione, sorveglia attualmente una popolazione tra le più ampie in Europa.

Maggiori informazioni sui Registri tumori in Italia sono disponibili *on-line* (www.registri-tumori.it).

REGISTRO TUMORI DELL'ALTO ADIGE TUMORREGISTER SÜDTIROL

Servizio di anatomia e istologia patologica,
ospedale di Bolzano
corso Italia 13/M, 39100 Bolzano
tel: +39 0471 907150 - fax: +39 0471 907144
regtum@asbz.it

Guido Mazzoleni, Birgit Tschugguel, Elena De Valiere, Gerlinde Facchinelli, Markus Falk, Tomas Dal Cappello

Si ringraziano per la collaborazione i medici delle strutture ospedaliere pubbliche e private convenzionate provinciali e il dottor Bellù che continua volontariamente la sua preziosa attività per il Registro nonostante il pensionamento.

REGISTRO TUMORI PIEMONTE, PROVINCIA DI BIELLA

CPO, Centro di riferimento regionale per l'epidemiologia e la prevenzione dei tumori c/o S.O.S. di epidemiologia S.C. programmazione e qualità ASL BI
via Don Sturzo 20, 13900 Biella
tel: +39 015 3503665 / 3503655 - fax: +39 015 8495222
epidemiologia@aslb.piemonte.it, adriagiac@tin.it

Adriano Giacomini, Pier Carlo Vercellino, Simona Andreone

Si ringraziano le direzioni sanitarie e i dirigenti sanitari delle strutture pubbliche e private coinvolte nonché gli uffici anagrafici comunali per la preziosa collaborazione fornita. Un ringraziamento va a tutti coloro, e in particolare alla direzione aziendale e alla Fondazione Edo ed Elvo Tempia, che hanno creduto e sostenuto il registro fin dall'avvio collaborando alle iniziative dell'AIRTUM e dell'epidemiologia piemontese.

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI FERRARA

Dipartimento di medicina sperimentale e diagnostica dell'Università di Ferrara, Sezione di anatomia, istologia e citologia patologica
via Fossato di Mortara 64B, 44100 Ferrara
tel: +39 0532 455513 / 455517 / 455501
fax: +39 0532 248021
e-mail frs@unife.it; rtm@unife.it

Stefano Ferretti, Laura Marzola, Elena Migliari, Nada Carletti, Italo Nenci

Si ringraziano per la collaborazione e il sostegno ricevuti la Regione Emilia Romagna, l'Azienda ospedaliera universitaria di Ferrara, l'Azienda USL di Ferrara e tutti i colleghi che a vario titolo hanno contribuito all'attività del Registro tumori.

REGISTRO TUMORI TOSCANO

Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica (ISPO)
UO di epidemiologia clinica e descrittiva
Via delle Oblate 2, Ponte Nuovo, palazzina 28/A
50141 Firenze,
tel: +39 055 7972508 / +39 055 7972510

skype: emanuelecrocetti
fax: +39 055 7972535

Emanuele Crocetti, Carlotta Buzzoni, Adele Caldarella, Antonella Corbinelli, Francesco Giusti, Teresa Intrieri, Gianfranco Manneschi, Libuse Nemcova, Gianpaolo Romeo, Claudio Sacchetti, Marco Zappa, Eugenio Paci

Il Registro tumori è un'iniziativa della Regione Toscana e dell'Istituto tumori Toscano.

REGISTRO TUMORI DEL FRIULI VENEZIA GIULIA

IRCCS CRO, Aviano tel: +39 0434 65935
Direzione centrale salute, Trieste
tel: +39 0434 659354 - fax: +39 0434 659231
registro.tumori@sanita.fvg.it

Diego Serraino, Tiziana Angelin, Ettore Bidoli, Silvia Birri, Luigino Dal Maso, Margherita De Dottori, Emilia De Santis, Ornella Forgiarini, Antonella Zucchetto, Loris Zanier

REGISTRO TUMORI REGIONE LIGURIA

SSD epidemiologia descrittiva, IST Istituto nazionale ricerca sul cancro, Genova
largo Rosanna Benzi 10, 16132 Genova
tel: +39 010 5737456 - fax: +39 010 5737308
marina.vercelli@istge.it
<http://registri.istge.it/index.htm>

Marina Vercelli, Maria Antonietta Orenco, Claudia Casella, Enza Marani, Antonella Puppo, Maria Vittoria Celesia, Roberta Cogno, Isabella Levrieri, Simone Manenti, Elsa Garrone, Alberto Quaglia

Si ringraziano le aziende sanitarie ospedaliere, le ASL liguri (in particolare quelle della Provincia di Genova) e tutti i dirigenti sanitari (direzioni sanitarie, reparti di cura, anatomie patologiche, radioterapie, eccetera) che hanno interagito con l'RTRL per consentire e agevolare la rilevazione degli operatori. Si ringraziano il dottor Sergio Vigna, referente regionale dell'RTRL nell'Assessorato alla sanità e la dottoressa Maria Teresa Zunino, responsabile dell'Ufficio statistico regionale, per aver messo a disposizione i principali sistemi informativi regionali; un ringraziamento, infine, alle amministrazioni dei comuni liguri per la loro collaborazione nel follow-up dei casi.

REGISTRO TUMORI DI POPOLAZIONE DELLA PROVINCIA DI LATINA

c/o direzione azienda AUSL Latina
Centro direzionale Latina Fiori
viale P.L. Nervi 04100 Latina
tel: +39 0773 6553437 / 6553400 - fax: +39 0773 6553499
registrotumori@ausl.latina.it

Fabio Pannozzo, Susanna Busco, Ivan Rashid, Valerio Ramazzotti, Maria Cecilia Cercato, Walter Battisti, Isabella Sperduti, Leonarda Macci, Ester Bugliarello, Edvige Bernazza, Lucilla Tamburo, Miriana Rossi, Simonetta Curatella, Carla De Francesco, Silvana Tamburrino

REGISTRO TUMORI DI MILANO

ASL di Milano, s.c. di epidemiologia
 corso Italia 19, 20122 Milano
 tel +39 02 85782124 / 2114 - fax +39 02 85782128
 registrotumori@asl.milano.it epidemiologia@asl.milano.it
 bisanti@asl.milano.it

Luigi Bisanti, Mariangela Autelitano, Francesco Cuccaro, Giorgia Randi, Simona Ghilardi, Rosanna Leone, Luisa Filipazzi, Annamaria Bonini, Cinzia Giubelli

Si ringraziano la Regione Lombardia, le strutture di diagnosi e cura e i Servizi di anatomia patologica di Milano.

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI MODENA

Centro oncologico modenese c/o azienda ospedaliera
 Policlinico di Modena
 via del Pozzo, 71, 41100 Modena
 tel: +39 059 4224337 - fax: +39 059 4224152
 rtm@unimore.it
 www.rtm.unimo.it

Massimo Federico, Maria Elisa Artioli, Katia Valla, Barbara Braghiroli, Claudia Cirilli, Stefano Luminari, Monica Pirani, Lorenza Ferrari

REGISTRO TUMORI DI POPOLAZIONE DELLA REGIONE CAMPANIA

c/o ASL NA3 Sud p.zza San Giovanni, 80031 Bruscianno (NA)
 tel: +39 081 3174243 / 3174244 / 5190505
 fax: +39 081 5190505
 mariofusco2@virgilio.it; skype: mario.fusco57

Mario Fusco, Caterina Bellatalla, Maria Fusco, Margherita Panico, Carmela Perrotta, Biagio Vassante, Maria Francesca Vitale

REGISTRO TUMORI MAMMELLA DELLA PROVINCIA DI PALERMO

Dipartimento di oncologia, ospedale M. Ascoli, Arnas
 ospedale civico E. Benfratelli, G. Di Cristina e M. Ascoli
 tel: +39 091 6664347/346/339 - fax +39 091 6664352
 registrotumori@ospedalecivicopa.org

Adele Traina, Giuseppe Carruba, Rosanna Cusimano, Rosalba Amodio, Cecilia Dolcemascolo, Rosalba Staiti, Maurizio Zarcone

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI PARMA

UO oncologia, Dipartimento di medicina 1
 c/o azienda ospedaliera universitaria di Parma
 via Abbeveratoia 4, 43100 Parma
 tel: +39 0521 702673 / 702660 - fax: +39 0521 995448
 michiara@ao.pr.it

Maria Michiara, Francesco Bozzani, Paolo Sgargi

Si ringraziano il professor Enrico Maria Silini, direttore

dell'Istituto di anatomia patologica, Università di Parma, il dottor Alberto Tardini, del laboratorio CERB di Parma e il dottor Giuseppe Ugolotti, laboratorio di citologia azienda USL Parma.

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI RAGUSA

Dipartimento di prevenzione Azienda sanitaria provinciale (ASP) 7 Ragusa
 via Dante 109, 97100 Ragusa
 tel: +39 0932 600055 - fax: +39 0932 682169
 rtumino@tin.it

Rosario Tumino, Maria Guglielmina La Rosa, Giuseppe Cascone, Graziella Frasca, Maria Concetta Giurdanella, Caterina Martorana, Gabriele Morana, Carmela Nicita, Patrizia Concetta Rollo, Maria Grazia Ruggeri, Aurora Sigona, Eugenia Spata, Stefania Vacirca

Si ringraziano la Regione Sicilia, AIRC, associazione Iblea per la ricerca epidemiologica (AIRE) ONLUS, Giovanna Spata e anagrafi comunali Provincia di Ragusa.

REGISTRO TUMORI REGGIANO

Unità di epidemiologia, Dipartimento di sanità pubblica
 azienda USL di Reggio Emilia
 via Amendola, 2, 42100 Reggio nell'Emilia (RE)
 tel: +39 0522 335303 - fax: +39 0522 335460
 mangone.lucia@asmn.re.it

Lucia Mangone, Enza Di Felice, Annamaria Pezzarossi, Stefania Caroli, Carlotta Pellegrini, Massimo Vicentini, Stefania D'Angelo, Paola Balottari

Si ringraziano i medici delle strutture ospedaliere pubbliche e private convenzionate provinciali per la collaborazione all'attività del registro tumori.

REGISTRO TUMORI DELLA ROMAGNA

Istituto tumori della Romagna (IRST)
 via P. Maroncelli 40/42, 47014 Meldola (FC)
 tel: +39 0543 739450 - fax: +39 0543 739459
 rtromagna@irst.emr.it, f.falcini@ausl.fo.it

Fabio Falcini, Americo Colamartini, Lauro Bucchi, Chiara Balducci, Mila Ravegnani, Benedetta Vitali, Carlo Cordaro, Licia Caprara, Orietta Giuliani, Stefania Giorgetti, Silvia Salvatore, Monica Palumbo, Rosa Vattiato, Alessandra Ravaoli, Flavia Foca, Elisa Rinaldi, Silvia Mancini.

Si ringraziano Marinella Amadori e Chiara Tonelli.

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI SALERNO

via V. Loria, 24, 84129 Salerno
 tel: +39 089 522024 / 522983 - fax: +39 089 338514
 regtum@tiscali.it

Luigi Cremonese, Arturo Iannelli, Gennaro Senatore, Arrigo Zevola

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI SASSARI

Servizio di epidemiologia, ASL1, Sassari
via Tempio, 5, 07100 Sassari
tel: +39 079 2062442 / 2062452 - fax: +39 079 2062445
regsassari@yahoo.com

Mario Budroni, Rosaria Cesaraccio, Daniela Pirino, Donatella Carboni, Giovanna Fiori, Marcella Soddu, Gianpaolo Mameli, Francesco Mura

REGISTRO TUMORI DI SIRACUSA

ASL8 Siracusa - corso Gelone, 17, 96100 Siracusa
tel: +39 0931 484341 / 484172 - fax: 0931 484383
rtp@asp.sr.it

Maria Lia Contrino, Anselmo Madeddu, Francesco Tisano, Salvatore Sciacca, Angela Muni, Margherita Mizzi, Maria Russo, Giorgio Sacco, Paoletta Aletta, Antonino Colanino Ziino

REGISTRO TUMORI DI SONDRIO

ASL della Provincia di Sondrio, Osservatorio epidemiologico
tel: +39 0342 555845 - fax: +39 0342 555859
r.tessandori@asl.sondrio.it
www.asl.sondrio.it/registro_tumori/

Roberto Tessandori, Anna Clara Fanetti, Sergio Maspero, Cecconami Lorella, Maspero Sergio, Monica Lucia Annulli, Elena Moroni, Maria Eugenia Sanoja Gonzalez

I dati prodotti dal Registro di Sondrio rappresentano la sintesi delle banche dati elettroniche e cartacee (cartelle cliniche, referti, eccetera) che vengono implementate da centinaia di operatori sanitari, sparsi in provincia di Sondrio, in Lombardia, ma anche in tutta Italia, impegnati quotidianamente nella diagnosi e cura dei tumori (spesso ignari di contribuire in tal modo anche alla realizzazione del registro tumori). Un contributo è stato inoltre fornito dall'A.O.V.V., tramite le anatomie patologiche, l'oncologia medica, la radioterapia, l'ematologia e la chirurgia toracica.

REGISTRO TUMORI PIEMONTE

Centro di riferimento per l'epidemiologia e la prevenzione oncologica (CPO)
Piemonte AOU S.Giovanni Battista - Molinette, Torino
via S. Francesco da Paola, 31, 10123 Torino
tel: +39 011 5665355- fax 011 5665362
roberto.zanetti@cpo.it
www.cpo.it

Roberto Zanetti, Stefano Rosso, Silvia Patriarca, Rossana Prandi, Irene Sobrato, Franca Gilardi, Paola Busso

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI TRENTO

Servizio osservatorio epidemiologico, azienda provinciale per i servizi sanitari
Centro per i servizi sanitari, viale Verona, 38123 Trento
tel: +39 0461 904638 - fax: +39 0461 904645
silvano.piffer@apss.tn.it

Silvano Piffer, Silva Franchini, Maria Gentilini, Laura Battisti, Maddalena Cappelletti, Marilena Moser

Si ringraziano per il controllo dei casi discordanti e dei record clinici Rita Defant, Guido Piazza, Domenico Gaetano, Pierantonio Scappini, Mario Giampiccolo.

REGISTRO TUMORI UMBRO DI POPOLAZIONE

Dipartimento di specialità medico, chirurgiche e sanità pubblica, Sezione di sanità pubblica, Università degli Studi di Perugia
via del Giochetto, 06100 Perugia
tel: +39 075 5857366 / 5857335 / 5857329
fax: +39 075 5857317
rtupop@unipg.it
www.unipg.it/~dipigmed/RTUP/RTUP.htm

Francesco La Rosa, Fabrizio Stracci, Daniela D'Alò, Massimo Scheibel, Daniela Costarelli, Francesco Spano, Stefania Rossini, Cinzia Santucci, Anna Maria Petrinelli, Clotilde Solimene, Fortunato Bianconi, Valerio Brunori

REGISTRO TUMORI DELLA LOMBARDIA, PROVINCIA DI VARESE

Istituto nazionale per lo ricerca sul cancro (INT)
via Venezian, 1, 20133 Milano
tel: +39 02 23902501 / 70638327 - fax: +39 02 23902762
biomol@istitutotumori.mi.it

Paolo Crosignani, Giovanna Tagliabue, Paolo Contiero, Lucia Preto, Andrea Tittarelli, Anna Maghini, Tiziana Codazzi, Emanuela Frassoldi, Daniela Gada, Enrica Costa, Laura di Grazia

Si ringraziano la Regione Lombardia, l'ASL di Varese, gli ospedali, le case di cura, i medici di medicina generale e i comuni della Provincia di Varese per la preziosa collaborazione.

REGISTRO TUMORI DEL VENETO

Istituto oncologico Veneto, IRCCS
passaggio Gaudenzio n.1, 35131 Padova
tel: +39 049 8215605 / +39 049 8215605
fax: +39 049 8215983
centro.registrotumoriveneto@unipd.it
www.registrotumoriveneto.it

Paola Zambon, Maddalena Baracco, Emanuela Bovo, Antonella Dal Cin, Anna Rita Fiore, Alessandra Greco, Stefano Guzzinati, Daniele Monetti, Alberto Rosano, Carmen Stocco, Sandro Tognazzo

REGISTRO TUMORI DELL'ASL DI BRESCIA

ASL di Brescia, Dipartimento di prevenzione medica
Registro tumori
via Duca degli Abruzzi, 15 25124
tel: +39 030 3838714/713/708 - fax: +39 030 3838044
registro.tumori@aslbresciati

Francesco Donato, Rosa Maria Limina, Anna Adorni, Paolo Andreis, Giuseppe Zani, Francesco Piovani, Ornella Salvi, Maria Puleio

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI MACERATA

Dipartimento di medicina sperimentale e sanità pubblica
Università di Camerino
via Gentile III da Varano, 62032 Camerino (MC)
tel: +39 0737 402403 - fax: +39 0737 402403
susanna.vitarelli@unicam.it
www.unicam.it/tumori

Susanna Vitarelli, Silvia Antonini

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI TRAPANI

Servizio sanitario Regione Sicilia, Dipartimento di prevenzione, Area igiene e sanità pubblica, ASL9 Cittadella della salute
viale della Provincia, 91016 Erice
tel: +39 0923 472268 - fax: +39 0923 472267
registro.tumori@asltrapani.it

Giuseppina Candela, Giuseppe Pappalardo, Tiziana Scuderi, Barbara Lottero, Michele Ribauda

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI MANTOVA

Dipartimento PAC, Osservatorio epidemiologico ASL
Provincia di Mantova - via Dei Toscani, 1, 46100 Mantova
tel: +39 0376 334508
registro.tumori@aslman.it

Paolo Ricci, Linda Guarda, Luciana Gatti, Annalaura Bozzeda, Maria Dall'Acqua, Vanda Pironi

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI CATANZARO

ASP n. 7 di Catanzaro, Servizio di epidemiologia e statistica sanitaria via Purificato n.18, 88100 Catanzaro
tel: +39 0961 728378
epidemiologia@libero.it

Antonella Sutura Sardo, Adriana Mazzei, Nicola Sirianni, Anna Maria Lavecchia, Pierina Mancuso

REGISTRO TUMORI DI NUORO

UO Registro tumori di Nuoro
(ASL di Nuoro e ASL di Lanusei)
via Trieste 80, 08100 Nuoro
tel: +39 0784 240843 / 0784 240811
epiprosal@aslnuoro.it

Mario Usala, Filomena Pala, Giovanna Maria Sini, Nicolina Pintori, Luisa Canu, Giuliana Demurtas, Nina Doa

REGISTRO DEI TUMORI INFANTILI DEL PIEMONTE

SCDU Unità di epidemiologia dei tumori, Università

di Torino, CPO Piemonte (Centro di riferimento per l'epidemiologia e la prevenzione oncologica in Piemonte), via Santena 7, 10126 Torino
tel: +39 011 6334673
franco.merletti@unito.it
www.cpo.it

Paola Pisani, Guido Pastore, Corrado Magnani, Benedetto Terracini, Tiziana Cena, Daniela Alessi, Iacopo Baussano, Franco Merletti, Milena Maule, Maria Luisa Mosso, Marinella Nonnato, Assunta Rasulo, Lorenzo Richiardi, Luisa Zuccolo, Emanuele Pivetta, Paola Dalmaso, Vanda Macerata

REGISTRO DEI TUMORI COLORETTALI DI MODENA

c/o Dipartimento di medicine e specialità mediche, Medicina 1, Policlinico universitario di Modena
via del Pozzo, 71, 41100 Modena
tel: +39 059 4224715 / 4222269 / 059-4223605
fax: +39 059 4222958
deleon@unimore.it, c.digregorio@ausl.mo.it
http://www.tumoricolorettali.unimore.it

Maurizio Ponz de Leon, Federica Domati, Giuseppina Rossi, Carlo Alberto Goldoni, Federica Rossi, Carmela De Gaetani, Piero Benatti, Luca Roncucci, Carmela Di Gregorio, Monica Pedroni, Annalisa Pezzi, Stefania Maffei, Francesco Mariani, Enrica Borsi

Si ringrazia la Regione Emilia Romagna per il contributo finanziario.

REGISTRO TUMORI INFANTILI E NEGLI ADOLESCENTI REGIONE MARCHE

Scuola in Scienze del farmaco e dei prodotti della salute, Centro ricerche igienistiche e sanitarie, ambientali, Università di Camerino
via Madonna delle Carceri 9, 62032 Camerino (MC)
tel: +39 0737 402400 / 402409
fax: +39 0737 402438
mario.cocchioni@unicam.it, cristiana.pascucci@unicam.it
www.unicam.it/tumori/registroinfantili/pag_inf_adol_1IT.htm

Mario Cocchioni, Cristiana Pascucci

REGISTRO MESOTELIOMI LIGURIA

Centro operativo regionale (COR Liguria) del Registro nazionale dei mesoteliomi (ReNaM), SSD epidemiologia descrittiva e Registro tumori, Dipartimento epidemiologia e prevenzione, Istituto nazionale per la ricerca sul cancro (IST) largo Rosanna Benzi, 10, 16132 Genova
tel: +39 010 5600957
fax: +39 010 5600781
valerio.gennaro@istge.it
www.istge.it

Valerio Gennaro, Anna Lazzarotto, Lucia Benfatto, Giovanna Mazzucco, Fabio Montanaro

Si ringrazia la Regione Liguria per il contributo finanziario.

REGISTRO TUMORI DI PALERMO E PROVINCIA

U.O.C. Epidemiologia Clinica con Registro Tumori di Palermo e Provincia – AOUP “Paolo Giaccone” di Palermo – c/o DPT Scienze per la Promozione della Salute Università di Palermo.
Via del Vespro 133, 90127 Palermo
Tel. +39 091 6553601/3687/3688
fax +39 091 6553631
registrotumoripalermo@unipa.it
francesco.vitale@unipa.it

Francesco Vitale, Rosanna Cusimano, Agnese Guttadauro, Barbara Ravazzolo, Giovanni Bucalo, Carlo Trapani, Raffaella Sunseri, Maria Antonietta Cascio, Maria Angela Brucculeri, Maria Stella Adamo, Rosalba Amodio, Rita Mannino, Alessandro Mistretta, Alessandro Costa, Giuseppa Rudisi

Si ringraziano per il sostegno e la collaborazione ricevuti la Regione Sicilia, le Aziende Ospedaliere e Sanitarie di Palermo e tutti i colleghi che hanno contribuito all'attività del Registro Tumori.

Note relative ai metodi impiegati

I dati presentati riguardano per tutte le sedi solo i tumori infiltranti, per la sede vescica comprendono anche i tumori non infiltranti.

Per quanto riguarda le sedi, in conformità con le procedure internazionali i tumori parenchimali del rene sono riportati insieme ai tumori della pelvi renale e dell'uretere.

Qual è il rischio di ammalarsi di tumore?

Il rischio cumulativo di ammalarsi è stato calcolato sulla base dei tassi di incidenza età-specifici fino a 84 anni del Pool Airtum 2005-2007, $\text{Rischio cumulativo} = 1 - e^{-H \cdot \sum T_i / K}$ in cui T_i = tasso specifico per età; H = ampiezza delle classi d'età; \sum = sommatoria per classi d'età; K = solitamente 100.000.

Quanti nuovi tumori saranno diagnosticati in Italia nel 2011?

Le stime di incidenza per l'anno 2011 sono state prodotte applicando i tassi età, sesso, sede e area specifici del Pool Airtum 2005-2007, proiettati al 2011, alla popolazione italiana residente nell'anno 2011, prevista dalla ISTAT (ipotesi centrale – www.demo.istat.it). La proiezione dei tassi 2005-2007 al 2011 è stata ottenuta moltiplicando i tassi di incidenza età-specifici per il relativo coefficiente di cambiamento percentuale medio annuo (APC) pubblicato nella monografia AIRTUM 2010, con livello di dettaglio di sede, sesso, macro-fascia di età e area geografica.

Sono disponibili altre stime dell'incidenza dei tumori in Italia, ad esempio nel sito dell'European Cancer Observatory (<http://eu-cancer.iarc.fr/>) o nel portale <http://www.tumori.net/it/>. I diversi metodi utilizzati, l'inclusione o l'esclusione di alcuni tumori (epiteliomi cutanei, tumori primitivi successivi al primo), la limitazione a certe fasce d'età, la struttura per età della popolazione a cui sono riferite le stime possono produrre numerosità diverse. In ogni caso le stime hanno un

significato indicativo dell'ordine di grandezza di un fenomeno.

Quali sono i tumori più frequenti?

L'incidenza proporzionale, totale e per gruppi di età è stata calcolata sulla base della casistica incidente nel Pool Airtum nel periodo 2005-2007, come rapporto tra il numero di casi relativi ad una specifica sede sul totale dei tumori diagnosticati (escluso gli epitelomi della cute), separatamente per uomini e donne.

Quanti saranno i decessi per tumore in Italia nel 2011?

Le stime di mortalità per il 2011 sono state prodotte applicando i tassi età, sesso, sede e area specifici del Pool Airtum 2005-2007, proiettati al 2011, alla popolazione italiana residente nell'anno 2011, prevista dalla ISTAT (ipotesi centrale – www.demo.istat.it). La proiezione dei tassi 2005-2007 al 2011 è stata ottenuta moltiplicando i tassi di mortalità età-specifici per il relativo coefficiente di cambiamento percentuale medio annuo (APC) pubblicato nella monografia AIRTUM 2010, con livello di dettaglio di sede, sesso, macro-fascia di età e area geografica.

La mortalità proporzionale è stata calcolata sulla base dei decessi osservati nel Pool Airtum nel periodo 2005-2007, come rapporto tra il numero di decessi relativi ad una specifica patologia sul totale dei decessi oncologici, separatamente per uomini e donne.

Il rischio cumulativo di morire è stato calcolato sulla base dei tassi di mortalità età-specifici fino a 84 anni del Pool Airtum 2005-2007, $Rischio\ cumulativo = 1 - e^{-H \cdot \sum T_i / K}$ in cui T_i = tasso specifico per età; H = ampiezza delle classi d'età; Σ = sommatoria per classi d'età; K = solitamente 100.000.

Qual è l'effetto dell'invecchiamento della popolazione sulle diagnosi di tumore?

Il numero di nuovi casi per l'anno 2011 è stato calcolato come descritto nel paragrafo "Quanti nuovi tumori sono diagnosticati in Italia nel

2011?". Il numero di nuovi casi per gli anni 2020 e 2030 è calcolato sotto l'ipotesi che i tassi di incidenza età specifici rimangano costanti (pari a quelli dell'anno 2011), ma in presenza di un continuo invecchiamento della popolazione, quest'ultima sulla base delle previsioni della popolazione ISTAT (ipotesi centrale – www.demo.istat.it).

Qual è la sopravvivenza dei pazienti con tumore e come cambia a distanza della diagnosi?

La sopravvivenza relativa è calcolata sulla casistica del Pool Airtum diagnosticata nel periodo 2000-2004, con informazioni sullo stato in vita aggiornate al 31/12/2008 (AIRTUM WG. I tumori in Italia, rapporto 2011: Sopravvivenza. Epidemiol Prev 2011; 26(5-6): Suppl. 1 in stampa), come rapporto tra la sopravvivenza osservata e quella attesa nella stessa popolazione in assenza del cancro, quest'ultima sulla base delle tavole di mortalità ISTAT (www.demo.istat.it). È riportata anche la sopravvivenza della casistica diagnosticata nel periodo 1995-1999, pubblicata nella monografia AIRTUM 2007.

Per i metodi utilizzati nel calcolo della sopravvivenza condizionale, si rimanda a Crocetti & Airtum Working Group. Epidemiol Prev 2008; 32(3):136.

Dati di prevalenza

Sono riportati i dati pubblicati nella monografia Airtum 2010 (Airtum Working Group. I tumori in Italia, rapporto 2010. La prevalenza dei tumori in Italia. Epidemiol Prev 2010; 34(5-6) suppl. 2) Con il termine prevalenza si identificano gli individui di una popolazione che in un dato istante presentano la malattia di interesse. La prevalenza è solitamente espressa come la proporzione di soggetti 'malati' sulla popolazione residente nell'area indagata a una certa data. La prevalenza basata sui dati dei Registri Tumori, è calcolata conteggiando tutti i casi incidenti dall'anno di inizio dell'attività di registrazione, vivi al 1° gennaio 2006.

Gli andamenti temporali

Sono riportati i dati pubblicati nella monografia Airtum 2009, relativi alla casistica Airtum incidente nel periodo 1998-2005 e ai decessi occorsi nella medesima area nello stesso periodo. I cambiamenti sono indicati come in riduzione o in aumento se presente nel periodo un APC significativamente diverso da 0. Nell'ambito del periodo sono stati ricercati punti di cambiamento del trend con una analisi join-point, questo spiega la presenza di più segni di andamento nello stesso periodo.

Confronti geografici nazionali

Sono confrontati i tassi di incidenza relativi

alla casistica del Pool Airtum 2005-2007 specifici per sede e per il totale dei tumori. I tassi sono standardizzati con metodo diretto sulla popolazione europea, al fine di eliminare l'effetto della diversa proporzione di anziani nelle varie aree.

Confronti geografici internazionali

Sono riportati i tassi di incidenza e mortalità standardizzati con metodo diretto (pop. europea) relativi all'area Airtum 2005-2007, ai Paesi Scandinavi (NORDCAN) 2005-2007, all'area statunitense (SEER) 2006 e alla Gran Bretagna 2005-2007 per il totale dei tumori escluso gli epitelomi della cute e per le principali sedi.

8 Key points

Incidenza

- Si stima che in Italia vi siano, nel corso dell'anno, 420.000 nuove diagnosi di tumore, circa 230.000 (55%) fra gli uomini e circa 190.000 (45%) fra le donne.
- Nel corso della vita (da 0 a 84 anni) circa 1 persona su 2 si ammalerà di tumore.
- Considerando l'intera popolazione, escludendo i tumori epiteliali della cute, il tumore in assoluto più frequente è quello del colon retto (14%), seguito dai tumori della mammella (13%), della prostata (11% solo nel sesso maschile) e del polmone (11%).
- Esclusi i tumori epiteliali della cute, i cinque tumori più frequentemente diagnosticati fra gli uomini sono il tumore della prostata (20%), il tumore del polmone (15%), il tumore del colon-retto (14%), il tumore della vescica (10%) e quello dello stomaco (5%); e tra le donne, il tumore della mammella (29%), il tumore del colon-retto (13%), il tumore del polmone (6%), il tumore del corpo dell'utero (5%) e quelli dello stomaco (4%).

Mortalità

- I decessi dovuti a tumore sono circa 174.000 nell'anno (98.000 fra gli uomini e 76.000 fra le donne). La frequenza dei decessi causati dai tumori è in media ogni anno di circa 4 decessi ogni 1000 residenti uomini e circa 3 ogni 1000 donne. In media un uomo ogni 3 e una donna ogni 6 muoiono a causa di un tumore.

Sopravvivenza

- La sopravvivenza media a 5 anni dalla diagnosi di un tumore è del 52% fra gli uomini e del 61% fra le donne.
- La sopravvivenza è aumentata nel corso del tempo e cambia, migliorando, man mano che ci si allontana dal momento della diagnosi.

Prevalenza

- Nella popolazione vi sono circa 2.250.000 persone che hanno avuto una precedente diagnosi di tumore.
- Tra gli uomini ai primi 5 posti per frequenza ci sono soggetti con precedente diagnosi di tumore della prostata (22% del totale), vescica (18%), colon-retto (15%), tumori della testa e del collo (9%) e polmone (6%). Tra le donne il tumore della mammella è di gran lunga il più rappresentato (42%), seguito da colon-retto (12%), corpo dell'utero (7%), tiroide (5%) e cervice uterina (4%).

Trend temporali ed età

- La mortalità per tumore è in riduzione in entrambi i sessi ma l'invecchiamento della popolazione nasconde l'entità di questo fenomeno.
- L'incidenza dei tumori aumenta fra gli uomini ed è stabile fra le donne, il contemporaneo invecchiamento della popolazione aumenta consistentemente il numero di nuove diagnosi ed il carico diagnostico-terapeutico per il sistema sanitario.

Confronti interregionali e con altre nazioni

- Ci sono ancora differenze in termini di frequenza di tumori nel nostro Paese ma i livelli inferiori del meridione stanno gradualmente allineandosi a quelli del centro-nord. Le differenze di sopravvivenza, ancora presenti, si stanno colmando con maggior lentezza.
- L'Italia ha una frequenza di neoplasie sia per gli uomini che per le donne simile o più elevata rispetto a Paesi Nord-europei e agli Stati Uniti.

I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2011

Uno strumento utile per tutti. Non solo per gli addetti ai lavori, oncologi ed epidemiologi, ma anche per i cittadini e le Istituzioni. Questa pubblicazione nasce dall'esigenza di colmare un vuoto. Finora nessuno di noi disponeva di un testo agile e di facile lettura che contenesse i numeri del cancro relativi all'anno in corso. Quanti nuovi tumori saranno diagnosticati in Italia nel 2011? Quanti saranno i decessi per tumore nel 2011? Qual è l'effetto dell'invecchiamento della popolazione sulle diagnosi di cancro?

Sono solo alcune delle domande a cui intende rispondere questo volume, che trae ispirazione dal prestigioso "Cancer Facts & Figures" della American Cancer Society. Disporre di dati epidemiologici costantemente aggiornati potrà permettere a tutti gli attori della sanità di pianificare al meglio gli interventi necessari. In un momento di contrazione delle risorse disponibili, razionalizzare le spese rappresenta la sfida decisiva. Questa pubblicazione è la prima di una serie che porterà, ogni anno, ad un costante aggiornamento dei dati.



Associazione Italiana
di Oncologia Medica

Via Nöe, 23
20133 Milano
tel. +39 02 70630279
fax +39 02 2360018
aiom@aiom.it
www.aiom.it



Associazione Italiana
Registri Tumori

Segreteria Airtum
c/o Inferenze scarl
Via Ricciarelli, 29
20148 Milano
tel. +39 02 48702283
info@registri-tumori.it