

I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2021



**I NUMERI
DEL CANCRO
IN ITALIA
2021**

 **Intermedia** EDITORE

Via Malta 12/B – 25124 Brescia
Tel. 030.226105

intermedia@intermedianews.it – www.medinews.it

Indice

Presentazione dei Gruppi di Lavoro	V
Prefazione	IX
Introduzione	XI
Key points	1
Sopravvivenza	1
Prevalenza e guarigione	2
Mortalità	2
COVID-19 e tumori	3
Screening	4
Fattori di rischio individuali	4
1. Aspetti generali	5
1.1 Si scrive cancro, si legge malattie neoplastiche	5
1.2 Fattori di rischio per i tumori: impatto su incidenza e mortalità	6
2. Sopravvivenza, mortalità e impatto dell'infezione da SARS-CoV-2 in oncologia	13
2.1 Sopravvivenza dopo la diagnosi di tumore in registri tumori italiani per casi incidenti nel 2010-2014 e follow-up al 2018	13
2.2 Prevalenza e guarigione	23
2.3 Mortalità per tumori in Italia: aggiornamento al 2021	28
2.4 Infezione da SARS-CoV-2 e rischio di morte in persone con malattia oncologica	32
2.5 Analisi delle diagnosi anatomo-patologiche sui tumori operati della mammella e del colon-retto: confronto 2019 vs 2020	39
3. Neoplasie per singole sedi	45
3.1 Vie aerodigestive superiori (Testa e collo)	45
3.2 Esofago	47
3.3 Stomaco	49
3.4 Colon e retto	50
3.5 Fegato	52
3.6 Pancreas	53
3.7 Colecisti e vie biliari	55
3.8 Polmone	56
3.9 Melanomi	58
3.10 Mesoteliomi	60
3.11 Sarcomi dei tessuti molli	62
3.12 Mammella	64
3.13 Utero (corpo)	66
3.14 Ovaio	68
3.15 Prostata	70

3.16	Testicolo	72
3.17	Rene	73
3.18	Vescica	75
3.19	Sistema nervoso centrale	77
3.20	Tiroide	78
3.21	Linfomi di Hodgkin	79
3.22	Linfomi non Hodgkin	81
3.23	Leucemie	82
4.	Approfondimenti	85
4.1	Oncologia, etica e prospettive future	85
4.2	Storia naturale dei tumori	91
4.3	La diffusione degli screening oncologici in Italia: aggiornamento al 2019	100
4.4	Verso un mondo HPV free: strategie internazionali, da implementare a livello nazionale, per l'eliminazione del cancro cervicale	104
4.5	Gli screening oncologici in era Covid-19	116
4.6	Fattori di rischio comportamentali, PASSI e PASSI d'Argento	122
4.7	Inquinamento atmosferico e tumori: aggiornamenti e focus sui tumori in bambini e adolescenti	162
4.8	Le paure dei pazienti e il ruolo di Fondazione AIOM e delle Associazioni pazienti	167
	Consiglio Direttivo Nazionale AIOM 2019-2021	175
	Consiglio di Amministrazione Fondazione AIOM 2019-2021	175
	Consiglio Direttivo SIAPEC-IAP	176
	Gruppo Tecnico Nazionale PASSI e PASSI d'Argento	177
	Consiglio Direttivo ONS	177

Presentazione dei Gruppi di Lavoro

AIOM

Giordano Beretta

UOC Oncologia Medica – Humanitas Gavazzeni di Bergamo

Saverio Cinieri

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

Giuseppe Altavilla

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

Paolo A. Ascierio

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

Giovanni Bernardo

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

Paolo Bironzo

Dipartimento di Oncologia – Università degli
Studi di Torino

Sergio Bracarda

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

Alessandro Comandone

SC di Oncologia Medica – ASL Città di Torino

Ferdinando De Vita

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

Massimo Di Maio

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

Stefania Gori

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

Federica Grosso

SSD Mesotelioma – ASO SS Antonio e Biagio,
Alessandria

Maria Teresa Ionta

Gruppo di Lavoro AIOM
Registri Tumori Italiani
Fondazione AIOM – SIAPEC-IAP
PASSI e PASSI D’Argento – ONS;
OLP Servizio Civile Universale in Oncologia
Presidenza del Consiglio dei Ministri

Laura Locati

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

Giuseppe Lombardi

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

Domenica Lorusso

Oncologia – Fondazione Policlinico Universitario
Agostino Gemelli IRCCS di Roma

Stefano Luminari

UOC Ematologia – Arcispedale Santa Maria
Nuova – Azienda USL IRCCS, Reggio Emilia

Marco Merlano

Oncologia Medica – Istituto Tumori Candiolo (TO)

Sandro Pignata

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

Carmine Pinto

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

Giovanni Rosti

Oncologia Medica – Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo di Pavia

Giuseppe Tonini

UOC Oncologia Medica
ed Oncologia Traslationale
Università Campus Bio-Medico di Roma

Marcello Tucci

S.C. Oncologia – Ospedale Cardinal Massaia –
ASL AT – Asti

Registri Tumori Italiani – Gruppo di Lavoro *Numeri del Cancro 2021*

Registro Tumori Alto Adige
Direttore **Guido Mazzoleni**

Registro Tumori Basilicata
Direttore **Rocco Galasso**

Registro Tumori Bergamo
Direttore **Giuseppe Sampietro**

Registro Tumori dell'Emilia-Romagna
Unità funzionale di Ferrara
Referente **Stefano Ferretti**

Registro Tumori dell'Emilia-Romagna
Unità funzionale di Modena
Referente **Giuliano Carrozzi**

Registro Tumori dell'Emilia-Romagna
Unità funzionale di Parma
Referente **Maria Michiara**

Registro Tumori dell'Emilia-Romagna
Unità Funzionale di Piacenza
Referente **Giorgio Chiaranda**

Registro Tumori dell'Emilia-Romagna
Unità Funzionale di Reggio Emilia
Referente **Lucia Mangone**

Registro Tumori dell'Emilia-Romagna
Unità Funzionale della Romagna
Referente **Fabio Falcini**

Registro Tumori Regione Liguria
Direttore **Rosa Angela Filiberti**

Registro Tumori della Provincia di Foggia
Direttore **Fernando Palma**

Registro Tumori del Friuli Venezia Giulia
Direttore **Diego Serraino**

Registro Tumori della Provincia di Pavia
ATS di Pavia
Direttore: **Lorenza Boschetti**

Registro Tumori Piemonte
Direttore **Stefano Rosso**

Registro Tumori e Anatomia Patologica
ASP 7 Ragusa
Past-Direttore responsabile **Rosario Tumino**

Registro Tumori di Siracusa
Direttore **Anselmo Madeddu**

Registro Tumori della Provincia di Taranto
Direttore **Aldo Minerba**

Registro Toscano Tumori
Responsabile **Adele Caldarella**

Registro Tumori della Provincia di Trento
Direttore **Roberto Vito Rizzello**

Registro Tumori del Veneto, Direttore
Massimo Rugge

SIAPEC-IAP

Guido Mazzoleni

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

Anna Sapino

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

Fondazione AIOM

Stefania Gori

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

Fabrizio Nicolis

Associazione Paziente Oncologico Ospedale Sacro Cuore Don Calabria Onlus

Claudia Santangelo

Associazione Vivere senza stomaco... si può!

ONS

Paola Mantellini, Giuseppe Gorini, Patrizia Falini, Francesca Battisti, Leonardo Ventura e Marco Zappa

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

Manuel Zorzi

Registro Tumori del Veneto – Azienda Zero, Padova

Paola Armaroli

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

PASSI E PASSI D'ARGENTO

Maria Masocco

CNaPPS – Istituto Superiore di Sanità, Roma

Valentina Minardi

CNaPPS – Istituto Superiore di Sanità, Roma

Benedetta Contoli

CNaPPS – Istituto Superiore di Sanità, Roma

Nicoletta Bertozzi

Dipartimento di Sanità pubblica – Ausl Romagna, Cesena

Stefano Campostrini

Dipartimento di economia – Università Ca' Foscari, Venezia

Giuliano Carrozzi

Dipartimento di sanità pubblica – Ausl Modena

Marco Cristofori

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

Angelo D'Argenzio

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

Amalia Maria Carmela De Luca

Asp Catanzaro, Catanzaro

Pirous Fateh-Moghadam

Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Trento

Susanna Lana

CNaPPS – Istituto Superiore di Sanità, Roma

Valentina Possenti

CNaPPS – Istituto Superiore di Sanità, Roma

Mauro Ramigni

Dipartimento di Prevenzione – Aulss 2 Marca Trevigiana, Treviso

Massimo Oddone Trinito

Dipartimento di Prevenzione – Asl Roma 2

Stefania Vasselli

Ministero della Salute – Roma

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

Prefazione

L'undicesima edizione della pubblicazione *I Numeri del Cancro in Italia* conferma una generale diminuzione dei tassi di mortalità per diverse neoplasie, da ricondurre in particolare agli importanti avanzamenti diagnostici e terapeutici compiuti negli ultimi anni. Si tratta di un segno tangibile dell'importanza delle nuove tecnologie e dei progressi scientifici nella tutela della salute e nella costruzione di una sanità pubblica sempre più efficiente e di prossimità.

Come è noto, lo scenario determinato dall'epidemia da SARS-CoV-2 ha causato un rallentamento nell'attuazione dei programmi di screening, soprattutto durante le fasi iniziali dell'emergenza. Ciò ha comportato effetti sulle diagnosi precoci di molte patologie, tra cui quelle tumorali. Per favorire il recupero delle prestazioni diagnostiche e terapeutiche, il Ministero della Salute ha promosso un finanziamento straordinario di circa mezzo miliardo, mettendolo a disposizione delle Regioni. Nel decreto legge sostegni-bis la durata di tale intervento è stata estesa per tutto il 2021. È solo un primo passo. Serviranno ancora altre risorse.

È infatti una priorità assoluta, in questo periodo di emergenza, tenere alta l'attenzione su tutte le malattie e continuare a investire nella prevenzione, nella ricerca scientifica, nell'assistenza e nella cura di ogni individuo, in ogni parte del Paese.

A questo proposito, uno strumento fondamentale nella lotta contro il cancro è rappresentato dalla Rete nazionale dei registri dei tumori, dei sistemi di sorveglianza e del referto epidemiologico per il controllo sanitario della popolazione. Per realizzarla sono stati stanziati tre milioni di euro da ripartire fra le Regioni per la creazione dei registri regionali dei tumori, che alimenteranno la Rete nazionale.

La crisi del Covid-19 ha reso tutti noi più consapevoli che bisogna riportare la tutela della salute, e dunque gli investimenti sulla sanità pubblica, al centro delle nostre priorità. Finalmente, dopo anni di definanziamenti e tagli, si è aperta una nuova fase fatta di riforme e investimenti sul Servizio Sanitario Nazionale. Ci sono ora le condizioni, anche grazie alle risorse straordinarie previste dal PNRR, per trasformare questa crisi in una opportunità.

Oggi più che mai dobbiamo concentrarci sulla costruzione di un SSN sempre più vicino ad ogni cittadino.

È necessario uno sforzo straordinario per garantire a tutti le migliori pratiche

di prevenzione, assistenza e cura e per offrire risposte sempre più efficaci ai bisogni clinico-assistenziali dei pazienti oncologici e delle loro famiglie. È a questo che stiamo lavorando con responsabilità e coraggio, consapevoli che si tratta di una delle più ambiziose sfide per il Paese.

È tempo di sinergie fra tutti i soggetti dell'ecosistema salute per costruire un modello condiviso e rafforzare in modo strutturale l'intero SSN.

Roberto Speranza

Ministro della Salute

Introduzione

Da 11 anni lo sforzo comune di AIOM e di AIRTUM, cui si sono progressivamente aggiunti Fondazione AIOM, PASSI, SIAPEC e Osservatorio Nazionale Screening (ONS), fornisce dati epidemiologici a sostegno dei clinici, della popolazione e delle istituzioni per conoscere, organizzare e gestire la problematica oncologica. Nelle prime sei edizioni, il volume è stato unico per operatori e pazienti, mentre dal 2017 è stato redatto anche un volume semplificato dedicato alla popolazione generale.

Questo volume 2021 è nato nel corso di una pandemia dagli effetti devastanti, con inevitabili rimodulazioni anche di questo progetto editoriale. Nonostante le grandi difficoltà create dalla pandemia dalla infezione da SARS-CoV-2, il Gruppo di Lavoro ha comunque deciso di procedere alla preparazione e pubblicazione di questa undicesima edizione, che torna, di necessità, ad essere comune tra professionisti e pazienti.

In Italia, come nel resto del mondo, la pandemia ha introdotto variabili epidemiologiche nuove e ancora indefinite. In questo nuovo contesto, i metodi statistici utilizzati in periodo pre-pandemico avrebbero prodotto stime inadeguate del numero dei tumori attesi nel 2021. Sono molti, quindi, gli aspetti che caratterizzano questa edizione rispetto a quelle passate. In primis, non è stato possibile stimare il numero di tumori che saranno diagnosticati nel 2021 per l'inadeguatezza dei modelli statistici a gestire le numerose incertezze determinate proprio dall'avvento della pandemia. Inoltre, solo una parte dei registri tumori italiani ha fornito dati per questa edizione, a causa della riorganizzazione della rete nazionale dei registri tumori. D'altro canto, SIAPEC, ONS, PASSI e PASSI d'Argento hanno potuto contribuire con dati aggiornati.

Un volume dei *Numeri del Cancro* senza dati di incidenza potrebbe sembrare poco utile, dato che il messaggio principale rimarcato, negli anni passati, dai media e dall'opinione pubblica riportava spesso solo il numero assoluto di nuovi casi/anno e, sulla base di questo, venivano definiti scenari di miglioramento o peggioramento dello stato di salute degli italiani. Nella realtà, però, fornire numeri particolarmente imprecisi avrebbe comportato confusione e incertezza nel fruitore dei dati stessi, analogamente a quanto avvenuto nell'ambito della comunicazione legata ai dati della pandemia.

Abbiamo quindi deciso che i dati di incidenza, riportati solo nei capitoli per sede di malattia, restassero invariati rispetto al 2020 e non abbiamo riportato dati di incidenza

globale ma abbiamo cercato di migliorare ciò che si poteva ottenere da dati più consolidati. Ci siamo quindi concentrati sulla rivalutazione dei dati di sopravvivenza e mortalità.

In Italia, i tassi di mortalità per tutti i tumori sono diminuiti circa del 10% negli uomini e dell'8% nelle donne tra il 2015 e il 2021; il numero di decessi è tuttavia aumentato dello 0,6% per gli uomini e del 2,0% per le donne, raggiungendo rispettivamente 100.200 e 81.100 morti, riflettendo l'invecchiamento della popolazione. Il dato appare, in numero assoluto, lievemente inferiore a quanto segnalato nel 2020. Nella popolazione maschile la mortalità è in riduzione per tutti i tumori, ad eccezione del tumore del pancreas che rimane stabile. Nella popolazione femminile i tassi di mortalità sono in incremento per il tumore del polmone (+ 5%) e per il tumore del pancreas (+ 3.9%); stabile la mortalità per il tumore dell'utero e della vescica. I dati di mortalità appaiono, in entrambi i sessi, inferiori rispetto alla media europea.

Nell'analisi dei dati di mortalità può giocare un ruolo la pandemia, poiché alcuni pazienti in fase terminale potrebbero essere deceduti per infezione da SARS-CoV-2 riducendo, di fatto, la mortalità per cancro. Per contro, il decesso di alcuni pazienti potrebbe essere invece stato accelerato da ritardi diagnostici e terapeutici. Di tale aspetto occorrerà tener presente negli anni a venire.

Per quanto attiene alla sopravvivenza a 5 anni, i dati 2020 riportati nella edizione precedente erano aggiornati al 2015 mentre attualmente disponiamo di dati analizzabili fino al 2018 (non è possibile disporre di dati più recenti in tale ambito poiché per analizzare la sopravvivenza occorre un intervallo temporale che superi i 5 anni e dei dati sicuri di mortalità). L'analisi della stima di sopravvivenza consente di valutare gli esiti delle azioni di prevenzione secondaria, della tempestività ed efficacia delle terapie, dell'impatto dell'assistenza e delle cure terminali. Consente, inoltre, di definire la quantità di tempo necessaria per poter dichiarare guarito il paziente.

Sebbene i dati analizzati rispecchino solo parzialmente il panorama nazionale della registrazione del cancro in Italia – in particolare sono poco rappresentati i registri tumori del Sud Italia – le percentuali di sopravvivenza a 5 anni per tutti i tumori sono risultate in incremento rispetto alla rilevazione precedente, attestandosi al 59,4% negli uomini (vs 54%) ed al 65% nelle donne (vs 63%). In sette sedi tumorali negli uomini ed in otto nelle donne le sopravvivenze si sono attestate su valori decisamente elevati, fino al 96,2% dei tumori tiroidei nelle donne e al 93,2% nei tumori del testicolo. In sei sedi tumorali le sopravvivenze sono, però, ancora inferiori al 30% con il tumore del pancreas fanalino di coda all'11% circa in entrambi i sessi. In questo volume abbiamo descritto anche la sopravvivenza in funzione delle fasce di età, dato che risente della maggior fragilità dei pazienti anziani ma anche della mortalità concomitante per altre cause. Per tale motivo, nella maggior parte dei tumori, la sopravvivenza a 5 anni risulta ancor più elevata quando si effettui una standardizzazione per età.

Per quanto attiene alla sopravvivenza, appare, anche quest'anno, molto rilevante il dato relativo alla sopravvivenza condizionata, cioè alla probabilità di vivere ulteriori quattro anni qualora si sia superato il primo anno alla diagnosi. Ovviamente tale dato va interpretato con attenzione, perché seleziona soggetti a miglior prognosi, quindi non significa, di per sé, che riuscire a prolungare la sopravvivenza al primo anno abbia re-

almente un impatto sulla sopravvivenza a 5 anni, però può giustificare anche benefici terapeutici apparentemente marginali ma che potrebbero, in realtà, tradursi in un possibile beneficio prognostico. Questa maggiore sopravvivenza porta, di conseguenza, ad un aumento della prevalenza.

Un dato importante riportato nel presente volume riguarda le differenze di stadio alla diagnosi nel tumore del colon e nel tumore della mammella tra il 2019 ed il 2020. Da uno studio effettuato appositamente per questo volume da SIAPEC-IAP, su 19 Anatomie Patologiche del territorio Nazionale, emerge infatti come, accanto ad una riduzione degli interventi per tutti gli stadi, vi sia una riduzione del numero di diagnosi di tumori particolarmente in stadio precoce nel 2020 rispetto al 2019. Questo dato, che andrà confermato dall'analisi dei dati di incidenza tumorale del biennio, può essere imputato ad un ritardo diagnostico conseguente al ritardo di diversi mesi negli screening che appare in recupero solo in alcune regioni, come evidenziato dai dati ONS appositamente aggiornati per i *Numeri del Cancro in Italia 2021*.

Per quanto attiene agli screening, si conferma anche la differenza tra il Centro-Nord ed il Sud in termini di attivazione dei percorsi. Considerati i benefici dimostrati dagli screening, questo è uno degli aspetti su cui si deve maggiormente intervenire in termini di investimenti sanitari istituzionali.

In tale contesto, è importante sottolineare che, al contrario di quelli organizzati, gli screening spontanei di solito non beneficiano di controlli di qualità sistematici rendendo difficile poter valutare la reale efficacia ed efficienza di questi approcci. La mancanza di monitoraggio dei processi si potrebbe quindi accompagnare a un maggior numero di richiami inutili (falsi positivi) e, in particolare, di procedure invasive così come di sovratrattamenti. Viene quindi ulteriormente confermato che, per rendere standard una procedura di screening, deve essere chiaramente evidente un rapporto rischio-beneficio a netto favore del beneficio in termini di riduzione dell'incidenza, della mortalità o dell'aumento della sopravvivenza.

In questi *Numeri del Cancro in Italia 2021*, abbiamo inoltre ripreso gli aspetti relativi al rapporto tra inquinamento ambientale e tumori. Sebbene non siano state pubblicate evidenze aggiornate relativamente alle aree italiane a crisi ambientale, la letteratura internazionale si è arricchita di parecchi contributi. In particolare, si è quindi deciso di presentare una sintesi delle conoscenze aggiornate con focus sul legame tra inquinamento ambientale e tumori infantili.

L'unificazione dei due volumi tra professionisti e pazienti ha portato a considerare aspetti che nell'ultima stesura erano riportati sul volume per i pazienti. In particolare i dati PASSI sugli stili di vita confermano la non ottimale aderenza ad uno stile di vita sano. Sono inoltre state inserite alcune considerazioni su aspetti etici.

Un capitolo a parte è stato dedicato all'aspetto psicologico della pandemia COVID sui pazienti oncologici, sulla base di una indagine svolta da Fondazione AIOM.

I numeri e gli andamenti della patologia neoplastica riportati in questo volume, pur in assenza dell'aggiornamento dei dati di incidenza, possono diventare un riferimento in sanità pubblica in merito a scelte e programmazioni future e che dovranno tener conto

della necessità di investimenti importanti in termini di prevenzione primaria per poter ridurre il rischio di ammalarsi di tumore ed in termini organizzativi per la gestione della mole di pazienti da gestire. Il cancro è infatti la patologia cronica potenzialmente più prevenibile ed oggi anche più “curabile”.

Un sincero ringraziamento a quanti hanno contribuito alla realizzazione di questa undicesima edizione del volume *I Numeri del Cancro in Italia 2021*, agli operatori dei Registri Tumori, agli oncologi, ai patologi, all'ONS, all'ISS e a tutti gli operatori sanitari che ogni giorno sono impegnati nell'offrire assistenza e cura ai pazienti oncologici.

Giordano Beretta

Presidente AIOM

Stefania Gori

Presidente Fondazione AIOM

Paola Mantellini

Direttrice Osservatorio Nazionale Screening

Maria Masocco

Responsabile PASSI e PASSI D'Argento, ISS

Massimo Rugge

Past President AIRTUM

Anna Sapino

Presidente SIAPEC-IAP

Diego Serraino

Coordinatore Gruppo di Lavoro 2021 dei Registri Tumori Italiani

Key points

Massimo Di Maio¹, Diego Serraino²

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

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

Sopravvivenza

Le aree italiane coperte dai registri tumori che hanno fornito dati per questa analisi di sopravvivenza aggiornata al 2018 comprendevano una popolazione complessiva di 18.608.830 abitanti, equivalente al 31% della popolazione italiana, con una maggiore rappresentatività delle aree settentrionali del Paese. I risultati di questo aggiornamento della sopravvivenza oncologica rappresentano, quindi, un quadro parziale relativamente all'insieme della popolazione italiana coperta dai registri tumori oggetto di analisi precedenti.

Complessivamente le donne presentavano una sopravvivenza a 5 anni del 65%, migliore rispetto a quella degli uomini (59%), in gran parte legata al fatto che nelle donne il tumore più frequente è quello della mammella, caratterizzato mediamente da una buona prognosi.

Il gruppo di neoplasie a più alta sopravvivenza include alcune patologie che possono fruire ormai da tempo di diagnosi tempestive e terapie efficaci (es. testicolo, linfoma di Hodgkin). Per altre patologie, concorrono all'alta sopravvivenza (oltre ai progressi terapeutici) strategie diagnostiche sempre più sensibili, dai programmi di screening organizzati di dimostrata appropriatezza (mammella) a quelli di screening spontanei che si associano anche a rischio di sovradiagnosi e sovratrattamento (es. prostata, tiroide).

Tra i tumori oggetto di screening di provata efficacia, si segnala il progressivo miglioramento prognostico dei tumori del colon-retto (dal 52% di sopravvivenza relativa a 5 anni negli anni '90 al 65%-66% per le diagnosi fino al 2014), integrato dalla diminuzione dell'incidenza, grazie alla diagnosi e al trattamento delle lesioni pre-maligne identificate allo screening.

Permane un gruppo di patologie spesso già in stadio avanzato al momento della diagnosi e ad alta letalità (sistema nervoso centrale, fegato, polmone, esofago, mesotelioma, pancreas) con scadenti sopravvivenze a 5 anni dalla diagnosi.

Tra i pazienti che hanno superato il primo anno dopo la diagnosi per qualsiasi tumore (tranne quelli della cute diversi dal melanoma), il 77,7% degli uomini e l'80,4% delle donne era sopravvissuto 5 anni complessivi; percentuali decisamente maggiori di quelle stimate attraverso il calcolo della sopravvivenza standardizzata.

Tale vantaggio è risultato molto evidente anche per le sedi tumorali a peggior prognosi, e documenta l'importanza della sopravvivenza condizionata, un indicatore che merita maggiore attenzione e diffusione.

Prevalenza e guarigione

È stato stimato che, nel 2020, fossero circa 3,6 milioni le persone viventi nella popolazione italiana dopo una diagnosi di tumore. Si tratta del 6% della popolazione italiana, con un aumento del 36% rispetto alle stime prodotte nel 2010.

Le donne viventi con pregressa diagnosi di tumore erano più di 1,9 milioni mentre gli uomini 1,7 milioni. Anche se il tempo intercorso dalla diagnosi per definire la guarigione varia da tumore a tumore, e tra uomini e donne, è stato stimato che oltre la metà delle donne cui è stato diagnosticato un tumore possano considerarsi guarite o destinate a guarire (frazione di guarigione del 52%). Tra gli uomini, tale percentuale è più bassa (39%) a causa della maggior frequenza di tumori a prognosi più severa.

Mortalità

Nel 2021, in Italia i tumori saranno la causa di morte per 100.200 uomini e 81.100 donne. Ad eccezione del tumore del polmone, del pancreas, della vescica e le leucemie nelle donne, e del tumore del pancreas negli uomini, si stima che gli andamenti di mortalità per la maggioranza dei tumori confermino, per entrambi i sessi nel 2021, la diminuzione registrata negli anni passati.

Gli andamenti di mortalità per tumore sono più favorevoli negli uomini, rispetto a quelli nelle donne. Un dato che riflette in buona parte le differenze nelle abitudini al fumo tra le diverse generazioni dei due sessi. Negli uomini la generale diminuzione della mortalità per tumore rispecchia la riduzione dei tassi di mortalità dei tumori relati al fumo. Inoltre, gli avanzamenti diagnostici e terapeutici in ambito oncologico sono responsabili della generale diminuzione dei tassi di mortalità per diversi tumori. È importante tuttavia intensificare la ricerca e l'attenzione per i tumori a prognosi ancora sfavorevole, in primis il tumore del pancreas, per i quali non si sono ancora registrati sostanziali progressi.

La stima dell'impatto della pandemia da Covid-19 sulla mortalità per tumori nel 2021 presenta considerevoli incertezze. Una diminuzione delle certificazioni di morti per tumore è ipotizzabile per i pazienti con tumore avanzato infetti con SARS-CoV2 il cui decesso è stato attribuito al Covid-19. D'altra parte, il decesso di alcuni pazienti con tumori avanzati può essere stato aumentato da ritardi nelle terapie soprattutto nei mesi di marzo-maggio, sempre a causa dell'impatto della pandemia sui sistemi sanitari, inclusi i servizi oncologici. Questo impatto dovrebbe essere, tuttavia, minore rispetto a quello che si è verificato per le patologie cardio-, cerebro-vascolari e neurologiche (Alzheimer). Non dovrebbe, quindi, aver verosimilmente introdotto maggiori andamenti spuri nella popolazione generale per il 2021.

COVID-19 e tumori

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

Diverse indagini cliniche hanno evidenziato che i pazienti oncologici con infezione da SARS-CoV-2 presentano un rischio particolarmente elevato di eventi avversi, con un tasso di letalità che può arrivare fino al 25,6%.

Uno studio di popolazione è stato condotto in Friuli Venezia Giulia per stimare la prevalenza di positività per l'infezione da SARS-CoV-2 e valutare il rischio di morte tra le persone residenti nella Regione con storia di malattia oncologica e sottoposte a tampone molecolare, rispetto alla popolazione senza storia di neoplasie. Lo studio ha rilevato, in accordo con la letteratura internazionale, che i pazienti oncologici positivi a SARS-CoV-2 hanno riportato rischi di morte più elevati, rispetto sia ai pazienti oncologici negativi (con un aumento di 1,6 volte) che agli individui senza cancro positivi a SARS-CoV-2 (con un aumento di 1,2 volte).

Un'indagine condotta dal Gruppo Italiano di Patologia Mammaria (GIPAM) e dal Gruppo di Studio di Patologia dell'Apparato Digerente (GIPAD) della Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia (SIAPeC) ha provato a stimare, a livello nazionale, l'impatto dell'infezione da SARS-CoV-2 sui trattamenti chirurgici dei tumori della mammella e del colon-retto.

Per il tumore della mammella, il numero di casi di carcinomi della mammella operati nel 2020 è risultato inferiore del 12,27% (-805 casi) rispetto al 2019, e tale riduzione si è osservata per i tumori di tutte le dimensioni, in particolare per i tumori più piccoli. Vi è stato un aumento significativo dei tumori pT2 (tumori compresi tra 2 e 5 cm), a fronte della diminuzione dei tumori più piccoli (pT1).

Anche per il colon-retto si è registrata una riduzione del numero dei casi di carcinomi del colon-retto operati nel 2020, inferiore del 13,58% (-464 casi) rispetto al 2019, con una riduzione particolarmente marcata per i tumori in situ, mentre si è registrato un aumento significativo dei tumori con perforazione del peritoneo.

In sintesi, tali dati indicano nel 2020 una diminuzione del numero di carcinomi operati, sia per la mammella che per il colon-retto. Una valutazione più precisa delle variazioni di incidenza dei diversi stadi tumorali, indipendentemente dalla operabilità, sarà possibile non appena i Registri Tumori renderanno disponibili i dati di incidenza tumorale per questo biennio. E ciò sarà possibile non prima del 2022.

Screening

Nel 2019, in Italia, le persone invitate agli screening oncologici sono state oltre 13 milioni (13.392.133), mentre i test di screening effettuati sono stati 5.825.396. Se confrontato con il 2018, il dato 2019 si conferma stabile per quanto riguarda lo screening cervicale e quello coloretale, mentre è in aumento per quanto attiene allo screening mammografico.

Sebbene si confermi il gradiente Nord-Sud osservato negli anni precedenti, nel 2019 si osserva un miglioramento di questo indicatore nella macro area Sud, sia nello screening cervicale che in quello mammografico.

Nei mesi di marzo e aprile 2020, a causa dell'esplosione dell'emergenza COVID, si è verificata la sospensione delle prestazioni di screening, ancorché in modo non omogeneo su tutto il territorio nazionale. A partire da maggio i programmi di screening sono stati riattivati, con tempistiche, intensità e modalità diverse fra le varie Regioni e all'interno della stessa Regione.

Un'indagine condotta dall'ONS ha quantificato il ritardo accumulato nel 2020 rispetto al 2019 in termini di inviti, test di screening e mesi standard. La riduzione degli inviti è stata pari al 33% per lo screening cervicale, al 26.6% per lo screening mammografico, al 31.8% per lo screening coloretale. La riduzione degli esami è stata pari al 43.4% per lo screening cervicale, al 37.6% per lo screening mammografico e al 45.5% per lo screening coloretale. Infine, i mesi standard di ritardo sono stati pari a 5.2, 4.5 e 5.5 rispettivamente per lo screening cervicale, mammografico e coloretale.

Fattori di rischio individuali

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

Secondo la definizione basata sulle attuali indicazioni dell'OMS, nella popolazione adulta residente in Italia il 48% può essere considerato "fisicamente attivo", il 22.8% "parzialmente attivo", ovvero svolge qualche attività fisica senza raggiungere i livelli raccomandati, e quasi una persona su tre (il 29.2%) è completamente "sedentario".

Dal 2008 la sedentarietà nella popolazione adulta è andata aumentando, ovunque nel Paese ma in particolare nel Sud Italia, dove è passata da valori che sfioravano il 35% nel 2008 a valori che raggiungono quasi il 45% nel 2019.

I dati relativi a peso e altezza portano a stimare che più di 4 adulti su 10 siano in eccesso ponderale, ovvero il 31.5% in sovrappeso e il 10.8% obeso, con un trend in crescita per l'obesità, non solo nel Sud Italia ma anche nelle regioni settentrionali.

In Italia, meno di 5 adulti su 10 consumano 1-2 porzioni di frutta o verdura al giorno, 4 su 10 ne consumano 3-4 porzioni, mentre appena 1 su 10 ne consuma la quantità raccomandata dalle linee guida per una corretta alimentazione, ovvero 5 porzioni al giorno (*five a day*). Una piccola quota di persone (3%), dichiara di non consumare né frutta né verdura.

I tentativi di smettere di fumare, in lenta riduzione dal 2008, si riducono significativamente durante il periodo pandemico, soprattutto fra le donne: la quota di chi tenta di smettere di fumare scende dal 36% del 2019 al 31% durante la pandemia e in particolare dal 39% al 31% fra le donne.

La quota di *binge drinking* e di consumo di alcol prevalentemente/esclusivamente fuori pasto, che rappresentano modalità di bere rischiose per la salute, si confermano in calo nel 2020: dopo un aumento continuo nel decennio 2008-2017, si osserva in queste modalità di consumo alcolico un'inversione di tendenza, con una riduzione a partire dal 2018 che trova conferma e anzi si accentua durante la pandemia.

1 Aspetti generali

1.1 Si scrive cancro, si legge malattie neoplastiche

Diego Serraino¹, Lucia Fratino²

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

²SOC Oncologia Medica e dei Tumori Immuno-correlati, Centro di Riferimento Oncologico, Aviano -lfratino@cro.it

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

L’evento *cancro/malattia neoplastica* richiede più di una mutazione a carico di diverse classi di geni. La perdita del controllo della proliferazione ha luogo solo in seguito a mutazioni nei geni che controllano la divisione cellulare, la morte cellulare e i processi di riparazione del DNA. Il nostro organismo è in grado, attraverso processi di riparazione e attivazione del sistema immunitario, di contrastare i processi di trasformazione. Tuttavia, quando questa capacità viene meno, la cellula sana subisce, attraverso varie tappe, la trasformazione in *cellula tumorale*. Sono necessarie quindi sia l’attivazione dei geni che promuovono la crescita (*oncogeni*), sia l’inattivazione dei geni che inibiscono la crescita (*geni oncosoppressori*) (Fig. 1). La *cancerogenesi*, quindi, è un processo complesso che richiede molto tempo: raramente una singola alterazione genetica è sufficiente per lo sviluppo del tumore. In genere, un agente cancerogeno agisce sul DNA cellulare e provoca un processo di “*Iniziazione*” (rapido e irreversibile),

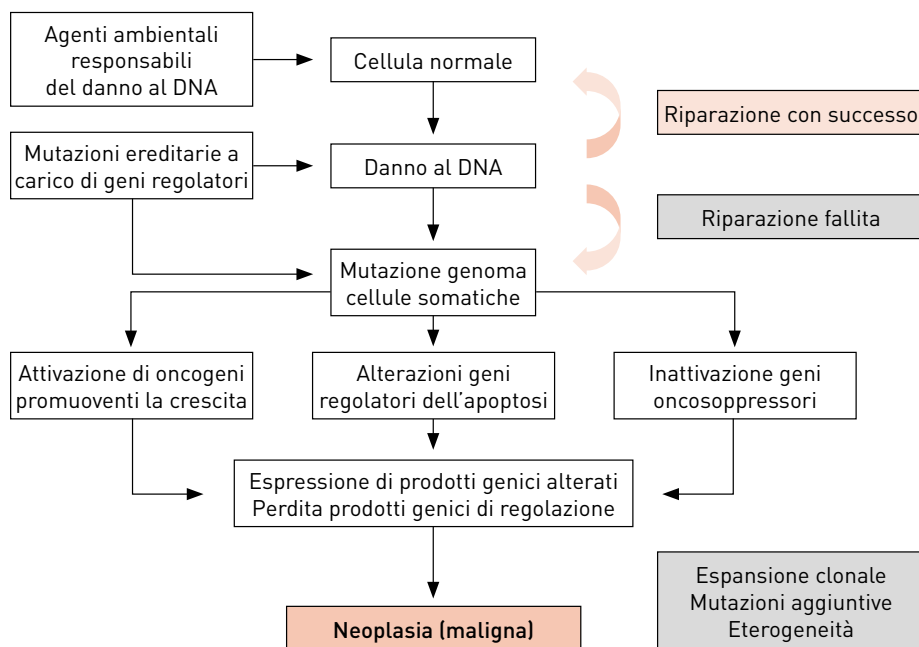


FIGURA 1. Le vie della cancerogenesi

seguito da una fase di “*Promozione*” della crescita neoplastica (lenta e irreversibile). Ulteriori fattori intervengono per favorire la “*Progressione*” della malattia facendo sì che, nella maggior parte dei processi di cancerogenesi, questi processi richiedano diversi anni. Tra i meccanismi essenziali per la crescita tumorale, il cosiddetto *microambiente* (cioè tutto ciò che *ruota* attorno al tumore) svolge un ruolo particolarmente importante, attraverso l’azione di cellule favorenti e fattori di crescita da un lato e cellule che *mangiano o uccidono* la cellula tumorale dall’altro.

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

1.2 Fattori di rischio per i tumori: impatto su incidenza e mortalità

Diego Serraino¹, Lucia Fratino², Giulia Carreras³

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

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

³Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica, Firenze – g.carreras@ispo.toscana.it

Come descritto in precedenza, la trasformazione di una cellula normale in cellula neoplastica è un processo biologico di lunga durata che si realizza per un progressivo accumulo di anomalie genetiche, funzionali e morfologiche causate da molteplici

agenti. È del 1981 la prima indagine epidemiologica sistematica¹ che ha quantificato il rischio neoplastico attribuibile a varie tipologie di fattori di rischio. Lo studio ha messo in evidenza l'importanza della ricerca epidemiologica nel chiarire le cause dei tumori, quale strumento indispensabile di conoscenza per implementare efficaci campagne di prevenzione primaria. In linea generale, *le cause note* delle alterazioni del DNA nella genesi del cancro sono legate agli stili di vita, a esposizioni ambientali o ad agenti infettivi, a mutazioni genetiche non ereditarie *casuali* (“sporadiche”) o, meno frequentemente, ereditarie. Un sostanziale contributo alla identificazione e alla quantificazione del ruolo eziologico dei vari fattori di rischio è offerto dalla Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) con sede a Lione, Francia. La IARC, agenzia della Organizzazione Mondiale della Sanità specializzata nella lotta ai tumori, aggiorna continuamente l'elenco delle sostanze cancerogene per l'uomo, distinguendo vari livelli di cancerogenicità. La classificazione degli agenti cancerogeni, considerati nelle monografie IARC in base al rischio per l'uomo, è riportata in Tabella 1². Sono considerate sostanze con evidenza di potere cancerogeno quelle per le quali è stata stabilita una relazione causale tra sostanza cancerogena e cancro (Gruppo 1), mentre nel Gruppo 2A sono incluse le sostanze considerate probabili cancerogeni per l'uomo (Tab. 2).

In Europa, negli Stati Uniti e in altri Paesi Occidentali, circa il 40% dei nuovi casi di tumore e il 50% delle morti per tumore sono potenzialmente prevenibili in quanto causate da fattori di rischio prevenibili. Tra questi, indubbiamente, il fumo di tabacco rappresenta il principale singolo fattore di rischio, essendo associato all'insorgenza di circa un tumore su tre e a ben 17 tipi/sedi di tumore, oltre al tumore del polmone (Tab. 2). Mangiare sano, mantenere il giusto peso corporeo, fare regolarmente attività fisica e moderare il consumo di bevande alcoliche può ridurre fino al 30% il rischio di ammalarsi di tumore; il rischio di sviluppare alcuni tumori è più elevato per le persone obese (p.es. il tumore della mammella in post-menopausa, della prostata, del colon-retto, dell'ovaio, dell'endometrio, del rene e del pancreas). Alcune infezioni croniche sono la causa di circa il 10-12% dei tumori, con percentuali di rischio attribuibile che variano molto da Paese a Paese³. Tali infezioni includono vari tipi di *Papilloma virus* (carcinoma della cervice uterina e altri tumori ano-genitali), il virus di *Epstein-Barr* (alcuni linfomi e tumori del cavo orale), l'*Herpes-virus 8* (sarcoma di Kaposi), l'*Helicobacter pylori* (carcinoma dello stomaco e linfoma MALT), i virus dell'*epatite B e C* (carcinoma epatocellulare). Inquinamento ambientale (in particolare quello atmosferico), radiazioni ionizzanti ed esposizione ai raggi ultravioletti si stima siano responsabili di circa il 5% dei tumori⁴.

Gruppo	Descrizione	Numero agenti
Gruppo 1	Cancerogeni per gli esseri umani	120
Gruppo 2 A	Cancerogeni probabili per gli esseri umani	88
Gruppo 2 B	Cancerogeni possibili per gli esseri umani	313
Gruppo 3	Non classificabili come cancerogeni per gli esseri umani	499

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

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

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

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

Per quanto riguarda l'Italia, fattori di rischio comportamentali e, quindi, modificabili sono ritenuti responsabili ogni anno di circa 65.000 decessi oncologici (Tab. 3). In ambedue i sessi, il fumo è il fattore di rischio con maggiore impatto a cui sono riconducibili almeno 43.000 decessi annui per tumore. Anche il fumo passivo è stato riconosciuto come responsabile di decessi per neoplasia, incluso un ruolo eziologico anche per i tumori della mammella femminile⁵. Stime della mortalità neoplastica potenzialmente prevenibile, in Italia, rimuovendo abitudini di vita individuali sono state prodotte anche dallo studio denominato "Global Burden of Disease (GBD)"⁶. La tabella

Sedi tumorali	Fumo		Abuso alcolico		Eccesso ponderale		Fattori di rischio nutrizionali		Inattività fisica		Combinato	
	U %	D %	U %	D %	U %	D %	U %	D %	U %	D %	U %	D %
Labbra e cavità orale	68	42	72	48	0	0	4	3	3	3	92	72
Nasofaringe	68	42	71	50	0	0	4	3	3	3	91	73
Altri tumori faringe	0	0	72	52	0	0	4	3	3	3	74	55
Laringe	80	91	49	28	0	0	4	3	3	3	91	94
Esofago	63	43	54	34	25	24	13	11	3	3	89	75
Stomaco	23	8	0	0	0	0	7	5	3	3	31	15
Colon-retto	10	6	29	14	19	5	35	36	3	3	65	52
Fegato	33	9	29	18	20	13	0,1	0	3	3	63	37
Pancreas	33	13	0	0	5	7	0	0	3	3	38	22
Trachea, bronchi e polmone	87	65	0	0	0	0	7	6	3	3	89	68
Leucemia	23	2	0	0	6	10	0	0	3	3	31	15
Cistifellea e vie biliari	0	0	0	0	11	25	0,1	0,1	3	3	14	27
Tiroide	0	0	0	0	15	10	0,1	0	3	3	18	13
Rene	29	7	0	0	17	23	0,1	0,1	3	3	43	31
Vescica	43	18	0	0	0	0	0	0	3	3	45	21
Mammella	-	4	27	17	-	6	-	0	-	2	-	27
Cervice	-	9	-	0	-	0	-	0	-	3	-	12
Corpo utero	-	0	-	0	-	40	-	0,1	-	3	-	42
Ovaio	-	0	-	0	-	3	-	0	-	3	-	6

TABELLA 3. Quota percentuale di decessi per tumori potenzialmente evitabili rimuovendo i principali fattori di rischio legati a stili di vita individuali

U = uomini D = donne

Fattore di rischio	Uomini	Donne
Fumo	33.569	9.922
Consumo elevato di bevande alcoliche	8.031	4.811
Fattori nutrizionali	6.328	4.323
Eccesso ponderale	3.808	3.173
Inattività fisica	392	606
Combinato*	44.083	20.385

TABELLA 4. Numero di morti evitabili per tumori attribuibili a stili di vita individuali in Italia

[Fonte: Carreras G et al, Epi Prev 2019]

*La somma non corrisponde al totale combinato per la possibile concomitanza di stili di vita individuali.

4 riporta le percentuali di decessi per diversi tumori che sarebbero potenzialmente evitabili, in Italia, qualora si rimuovesse l'esposizione a fattori di rischio individuali quali fumo, abuso di bevande alcoliche, sovrappeso e obesità, e inattività fisica.

Le 12 principali modalità per ridurre il rischio di sviluppare un tumore sono riassunte, a cura della Organizzazione Mondiale della Sanità, della IARC e della Commissione Europea, nel *Codice Europeo Contro il Cancro*:

1. Non fumare. Non consumare nessuna forma di tabacco.
2. Rendi la tua casa libera dal fumo. Sostieni le politiche che promuovono un ambiente libero dal fumo sul tuo posto di lavoro.
3. Attivati per mantenere un peso sano.
4. Svolgi attività fisica ogni giorno. Limita il tempo che trascorri seduto.
5. Segui una dieta sana:
 - Consuma molti e vari cereali integrali, legumi, frutta e verdura.
 - Limita i cibi ad elevato contenuto calorico (alimenti ricchi di zuccheri o grassi) ed evita le bevande zuccherate.
 - Evita le carni conservate; limita il consumo di carni rosse e di alimenti ad elevato contenuto di sale.
6. Se bevi alcolici di qualsiasi tipo, limitane il consumo. Per prevenire il cancro è meglio evitare di bere alcolici.
7. Evita un'eccessiva esposizione al sole, soprattutto per i bambini. Usa protezioni solari. Non usare lettini abbronzanti.
8. Osserva scrupolosamente le istruzioni in materia di salute e sicurezza sul posto di lavoro per proteggerti dall'esposizione ad agenti cancerogeni noti.
9. Accerta di non essere esposto a concentrazioni naturalmente elevate di radon presenti in casa. Fai in modo di ridurre i livelli elevati di radon.

10. Per le donne:
 - L'allattamento al seno riduce il rischio di cancro per la madre. Se puoi, allatta il tuo bambino.
 - La terapia ormonale sostitutiva (TOS) aumenta il rischio di alcuni tipi di cancro. Limita l'uso della TOS.
11. Assicurati che i tuoi figli partecipino ai programmi di vaccinazione contro:
 - l'epatite B (per i neonati)
 - il papillomavirus umano (HPV).
12. Partecipa a programmi organizzati di screening per il cancro:
 - dell'intestino (uomini e donne)
 - del seno (donne)
 - del collo dell'utero (donne).

BIBLIOGRAFIA

1. Richard Doll e Richard Peto, *Journal of the National Cancer Institute*; Volume 66, 1981, pp 1191-1308.
2. <https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/>. Consultato il 23.07.2020.
3. Plummer M, de Martel C, Vignat J et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Global Health* 2016; 4: e609-16).
4. American Association for Cancer Research: AACR Cancer Progress Report 2019. Preventing Cancer: Identifying risk factors.
5. Carreras G, Battisti F, Borzoni L, et al. Decessi per patologie non trasmissibili attribuibili a stili di vita in Italia e nelle regioni italiane nel 2016. *Epidemiol Prev* 2019; 43 (5-6): 338-346.
6. Carreras G, Lachi A, Boffi R, et al. Burden of Disease From Breast Cancer Attributable to Smoking and Second-Hand Smoke Exposure in Europe. *Int J Cancer*. 2020 May 1. Online ahead of print

2 Sopravvivenza, mortalità e impatto dell'infezione da SARS-CoV-2 in oncologia

2.1 Sopravvivenza dopo la diagnosi di tumore in registri tumori italiani per casi incidenti nel 2010-2014 e follow-up al 2018

A cura di (in ordine alfabetico):

Claudia Casella¹, Emanuele Crocetti^{2,3}, Luigino Dal Maso², Fabio Falcini³, Stefano Ferretti^{4,5}, Orietta Giuliani³, Stefano Guzzinati⁶, Silvia Mancini³, Antonella Puppo¹, Alessandra Ravaioli³, Federica Toffolutti², Federica Zamagni³ & Diego Serraino², per conto dei registri tumori partecipanti*

¹ Registro tumori Regione Liguria, Epidemiologia Clinica, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

² Registro tumori Friuli Venezia Giulia, Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO), IRCCS

³ Registro tumori Romagna, IRCCS, Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) "Dino Amadori", Meldola,

⁴ Registro tumori della Regione Emilia-Romagna, Unità funzionale Azienda USL di Ferrara

⁵ Università di Ferrara, Azienda USL di Ferrara

⁶ Registro tumori del Veneto, Azienda Zero, Padova

* Si veda elenco a pagina VI

Lo studio della sopravvivenza dei pazienti oncologici (cioè la probabilità di essere vivi a vari intervalli di tempo dopo la diagnosi) è uno strumento di cruciale importanza per la valutazione degli esiti in oncologia. Attraverso la stima statistica della sopravvivenza possono essere quantificati i risultati delle azioni di prevenzione secondaria, della tempestività ed efficacia delle diagnosi e delle terapie, e può essere valutato l'impatto dell'assistenza e delle cure terminali. Recentemente, l'analisi della sopravvivenza e del rischio cumulativo di morte ha consentito di stimare anche il tempo necessario per la guarigione dopo la diagnosi di tumore, in termini di riduzione progressiva del rischio di morte fino a sovrapporsi al rischio della corrispondente popolazione generale di pari sesso ed età.

In questo contributo vengono presentati i dati di sopravvivenza prodotti da vari Registri Tumori Italiani che hanno raccolto i dati di incidenza dei tumori nelle rispettive popolazioni tra il 2010 (anno più remoto di incidenza) e il 2014 (anno di incidenza più recente), con ricerca attiva dello stato in vita aggiornata al 31.12.2018 (ultimo anno di follow-up). Come mostrato in Figura 2, le aree italiane coperte dai registri tumori che hanno fornito dati per questa analisi di sopravvivenza comprendevano una popolazione complessiva di 18.611.383 abitanti, equivalente al 31% della popolazione italiana, con una maggiore rappresentatività delle aree settentrionali del Paese.

Registro tumori	Popolazione coperta dalla registrazione Anno 2014	Casi incidenti di tumori nel periodo 2010-2014
	N. Abitanti	N. Totale
Alto Adige	518.518	14.608
Basilicata	575.814	18.870
Bergamo	1.107.441	40.206
Emilia Romagna, Ferrara	355.334	14.294
Emilia Romagna, Modena	702.761	23.376
Emilia Romagna, Parma	444.285	15.537
Emilia Romagna, Piacenza	288.982	9.811
Emilia Romagna, Reggio Emilia	534.845	15.989
Emilia Romagna, Romagna	1.258.000	43.793
Friuli Venezia Giulia	1.224.984	55.615
Liguria, Genova	868.046	38.583
Pavia	548.326	22.942
Ragusa e Caltanissetta	592.980	16.502
Siracusa	404.825	11.475
Toscana§	3.744.293	88.737
Trentino	536.237	20.347
Veneto§	4.905.712	145.220
Totale	18.611.383*	595.905

FIGURA 2. Registri tumori i cui dati di incidenza per il periodo 2010-2014, con i follow-up al 31.12. 2018, sono stati usati per questa analisi della sopravvivenza oncologica

§In queste regioni, la copertura nella raccolta dei dati di incidenza ha subito variazioni nel periodo 2010-2014

* Pari al 31% della popolazione italiana

Per tutti i tumori nel loro complesso (esclusi i tumori della cute non melanoma), questa analisi della sopravvivenza netta di 595.905 persone con diagnosi di tumore effettuata nel periodo 2010-2014 ha mostrato che a un anno dalla diagnosi era vivo il 75,7% degli uomini e il 79,6% delle donne. Sopravvivenze superiori al 90% a un anno dalla diagnosi sono state registrate per 6 sedi negli uomini (dal 96,6% per il testicolo al 91,9% per la vescica) e per 5 sedi nelle donne (dal 97,5% per il melanoma al 92,1 per l'endometrio). Sopravvivenze inferiori al 50% nel primo anno dopo la diagnosi sono state invece documentate per l'esofago negli uomini e nelle donne, e per il polmone e il pancreas solo negli uomini (Fig. 2).

Le percentuali di sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi di tumore sono illustrate

nella figura 5. Per tutti i tumori (tranne i tumori della cute non melanoma) era vivo il 59,4% degli uomini e il 65,0% delle donne. Sopravvivenze a 5 anni superiori al 70% sono state registrate per 7 sedi negli uomini (dal 93,2% per il testicolo al 70,9% per il rene) e per 8 sedi nelle donne (dal 96,2% per i tumori tiroidei, al 70,1 per i linfomi non-Hodgkin). Sopravvivenze a 5 anni dalla diagnosi inferiori al 30% sono state invece documentate in 6 sedi sia negli uomini (dal 23,8% per i tumori del sistema nervoso centrale, all'11,1% per il tumore del pancreas) che nelle donne (dal 27,2% per i tumori del sistema nervoso centrale, all'11,6% per il tumore del pancreas) (Fig. 3).

La sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è stata anche calcolata, separatamente per uomini e donne, in base a 5 fasce di età (15-44; 45-54; 55-64; 65-74 e 75+) per tutti i tumori (esclusi quelli della cute non melanoma), per i tumori del colon-retto e ano, della prostata e della mammella femminile (Fig. 4). Per tutti i tumori, le donne presentavano migliori percentuali di sopravvivenza degli uomini in tutte le fasce di età sotto i 75 anni. Nei due sessi, la sopravvivenza a 5 anni diminuiva con l'aumentare dell'età, praticamente dimezzandosi dai 15-44 anni (83,3% negli uomini, 89,0% nelle donne) a 75 anni o più (42,7% negli uomini e 42,5% nelle donne). La sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi di un tumore del colon-retto e ano non mostrava differenze rilevanti tra i due sessi, o per età sotto i 75 anni. Negli uomini, la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi di tumore della prostata diminuiva leggermente tra i 15-44 anni (94,4%) e 75-84 anni (88,8%), mentre scendeva drasticamente dopo gli 85 anni (42,9%) (Fig. 5). Analogo pattern si è osservato nelle donne con tumore della mammella, con la percentuale di sopravvivenza a 5 anni invariata tra la fascia 15-44 (91,4%) e quella 65-74 (91,7%), con una sostanziale riduzione dopo i 74 anni (76,1%) (Fig. 5).

Nei giovani di età inferiore ai 15 anni, la sopravvivenza per tutti i tumori variava dal 93,7% a 1 anno dalla diagnosi all'84,3% dopo 5 anni dalla diagnosi. La sopravvivenza a 5 anni era superiore all'80% per linfomi (94,8%) e leucemie (86,9%), e del 64,0% per i tumori del sistema nervoso centrale (Fig. 5), una percentuale di molto superiore rispetto a quanto documentato negli adulti.

Sopravvivenza condizionata

La *sopravvivenza condizionata* esprime la probabilità di sopravvivere ulteriormente alla malattia essendo sopravvissuti per un periodo prefissato dopo la diagnosi¹. Poiché gli eccessi di mortalità legati alla diagnosi di tumore tendono generalmente a diminuire dopo il primo anno, ne consegue che le probabilità condizionate di sopravvivere un certo numero di anni (p.es. 5 anni) dopo un anno dalla diagnosi siano più favorevoli della medesima sopravvivenza netta calcolata dalla data della diagnosi. I pazienti con una prognosi migliore costituiscono, quindi, una coorte di persone la cui speranza di vita diviene progressivamente più favorevole con il trascorrere del tempo, mentre il progressivo distanziarsi dalla diagnosi li porta ad avere un'attesa di vita sempre più simile a quella della popolazione generale. Questa sorta di "*soglia cronologica*" è considerata coincidere con la guarigione² quando il rischio di morte si avvicina a quello anteriore alla diagnosi di tumore (si veda, a tal proposito, il capitolo successivo).

I dati elencati nella tabella 5 dimostrano l'importanza dell'indicatore "sopravvivenza condizionata" per la piena comprensione delle prospettive di cura e guarigione dei pazienti oncologici. Tra i pazienti che hanno superato il primo anno dopo la dia-

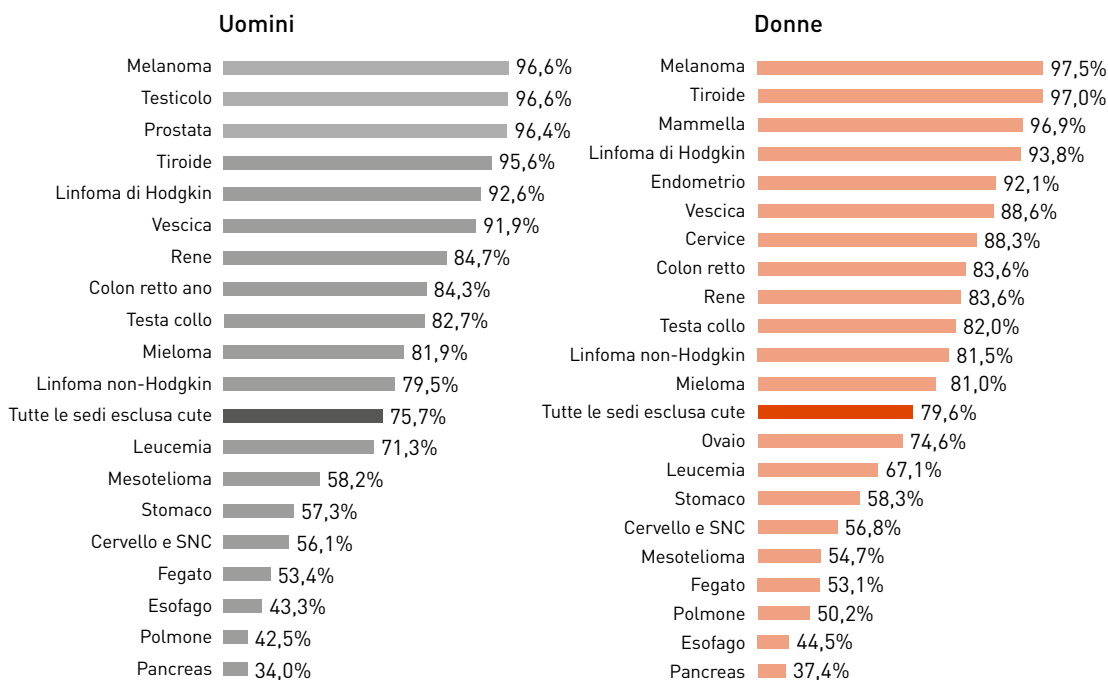


FIGURA 3. Sopravvivenza netta a 1 anno dalla diagnosi. Uomini e Donne, età ≥ 15 anni

Casi incidenti nel periodo 2010-2014, con follow-up al 2018

gnosi per qualsiasi sede (esclusi i tumori della cute diversi dal melanoma), il 77,7% degli uomini e l'80,4% delle donne era sopravvissuto 5 anni complessivi; percentuali decisamente maggiori di quelle stimate attraverso il calcolo della sopravvivenza standardizzata (cioè il 59,4% negli uomini e il 65,0% nelle donne) come descritte nelle figure precedenti. Tale vantaggio è risultato molto evidente anche per le sedi tumorali a peggior prognosi, quali il polmone (37,3% negli uomini e 43,7% nelle donne di sopravvivenza condizionata contro l'16,4% e il 22,7%, rispettivamente), il pancreas (30,7% negli uomini e 27,9% nelle donne di sopravvivenza condizionata contro l'11,1% e l'11,6%, rispettivamente) o il fegato (39,6% negli uomini e 38,6% nelle donne di sopravvivenza condizionata contro il 21,6% sia negli uomini che nelle donne). Anche per le neoplasie oggetto di screening di popolazione (mammella, colon-retto, cervice uterina), la probabilità di sopravvivenza cresce sensibilmente poichè la grande maggioranza delle neoplasie diagnostiche con screening è in fase iniziale e pertanto a prognosi favorevole. Per tali motivi, la prognosi di una neoplasia individuata con screening migliora parallelamente al tempo trascorso dalla diagnosi, portando a una notevole riduzione del rischio di morte.

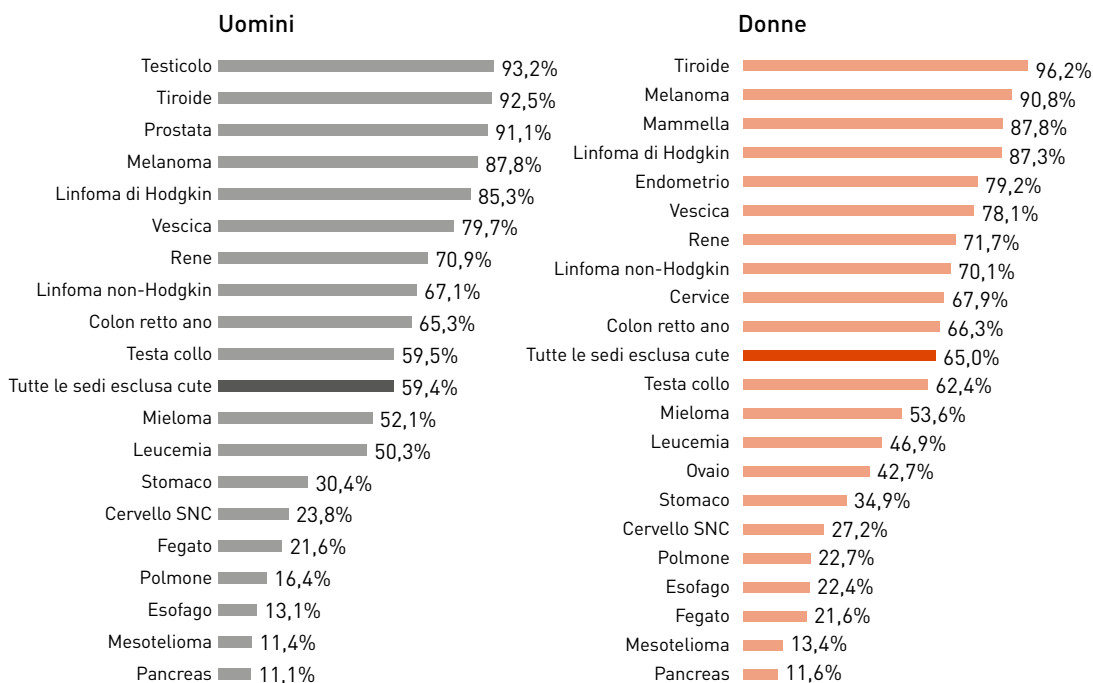


FIGURA 4. Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi. Uomini e Donne, età ≥ 15 anni
Casi incidenti nel periodo 2010-2014, con follow-up al 2018

La *sopravvivenza condizionata* rappresenta, quindi, un ulteriore tassello (ancora poco usato) per la comprensione e la misura complessiva degli esiti in oncologia che necessita di essere maggiormente divulgato nella comunità oncologica.

Conclusioni

Rispetto alle più recenti analisi dei dati di sopravvivenza prodotte dai registri tumori italiani aderenti ad AIRTUM e pubblicati nelle precedenti versioni dei *Numeri del Cancro in Italia*, o in monografie AIRTUM³, il presente aggiornamento rispecchia l'esperienza di un numero inferiore di registri tumori, collocati soprattutto nelle aree settentrionali del Paese. Si tratta, come nelle precedenti edizioni, di dati che derivando da registri di popolazione offrono il vantaggio, rispetto alle serie cliniche, di indicatori non selezionati che riflettono la realtà del paziente medio, cioè tutte le età, tutti i trattamenti, separatamente per donne e uomini. Per la esaustiva natura di popolazione, i dati dei registri tumori non riescono a raccogliere dati individuali approfonditi per i vari aspetti anagrafici, clinici e terapeutici. Aspetto rilevante, questo, alla luce della sempre maggiore caratterizzazione e differenziazione biologica dei tumori e quindi di farmaci specifici.

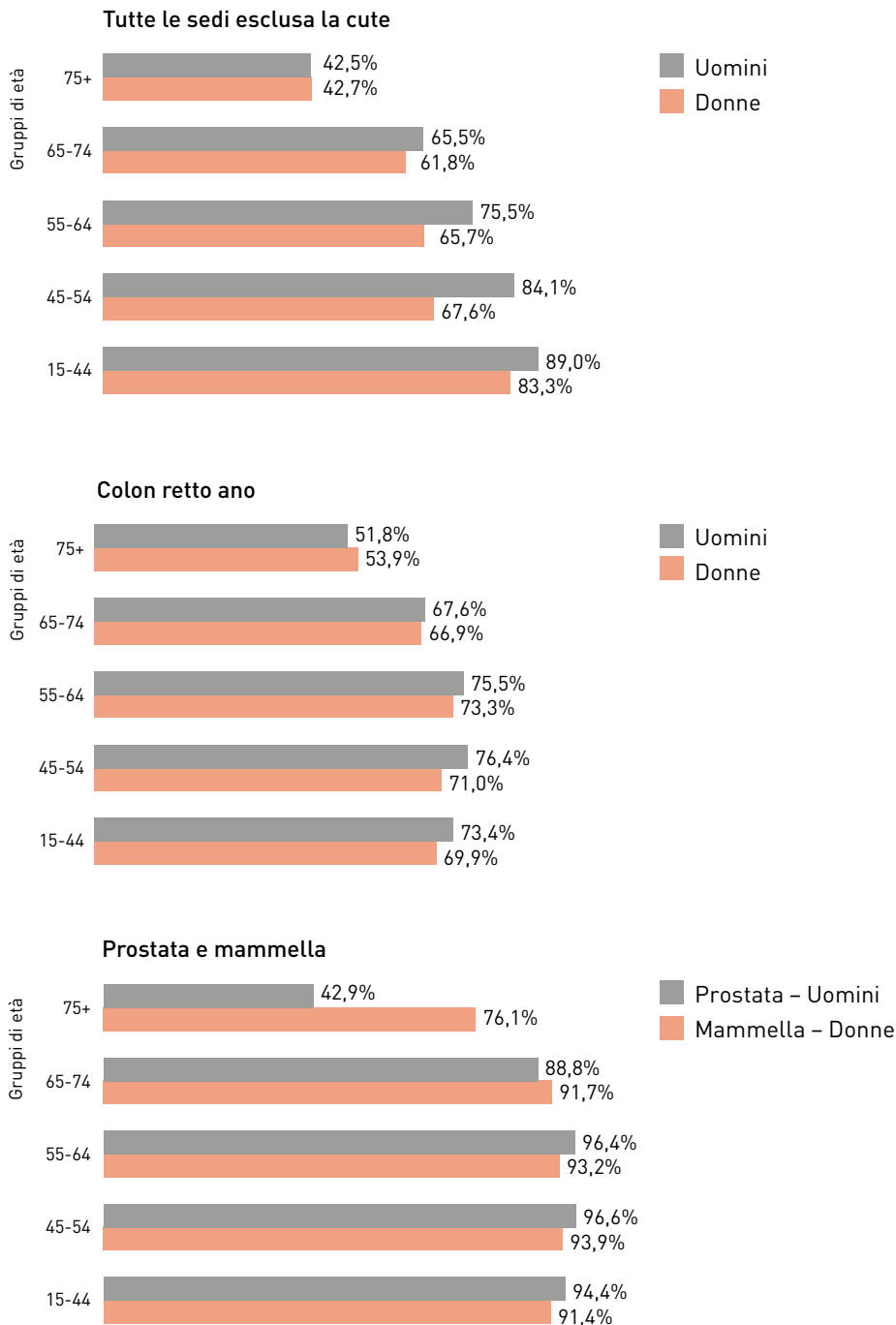


FIGURA 5. Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi per sesso, età e sede
Casi incidenti nel periodo 2010-2014, con follow-up al 2018

In questo contesto, e come già evidenziato nel rapporto AIRTUM del 2016, i dati di questo campione di pazienti oncologici confermano come la sopravvivenza dei pazienti italiani sia allineata ai livelli più alti osservati in Europa. Per esempio, in Danimarca a 5 anni dalla diagnosi per tutti i tumori (esclusi i tumori della cute diversi dal melanoma, incidenza 2012-2016) era vivo il 60% degli uomini e il 64% delle donne⁴. Tali percentuali risultano del tutto sovrapponibili a quelle documentate in questo aggiornamento, così come per i tumori a prognosi migliore (prostata 91% Italia; 87%-94% nei Paesi Nordici; mammella 88% Italia; 87%-90% nei Paesi Nordici) o peggiore (pancreas 11% e 12% in uomini e donne italiani, verso 7%-11% negli uomini e 9%-12% in uomini e donne dei Paesi Nordici, rispettivamente).

Per quanto parziali, questi dati sono rassicuranti relativamente all'efficacia complessiva della presa in carico dei pazienti oncologici da parte del Sistema Sanitario Italiano in quanto la sopravvivenza è influenzata dalla diagnosi (screening, diagnosi precoce, tipizzazione), dalla terapia (tempestività, adeguatezza) e dalla assistenza.

Un ulteriore elemento di riflessione è rappresentato dal contesto della pandemia da infezione da SARS-CoV-2 e Covid-19. Negli anni a venire, a causa degli effetti negativi sulla organizzazione dei servizi sanitari, inclusi quelli oncologici quali screening organizzati e varie procedure diagnostiche e terapeutiche^{5,6}, gli apparenti miglioramenti documentati in questa analisi potrebbero non essere confermati per i pazienti diagnosticati nel periodo pandemico.

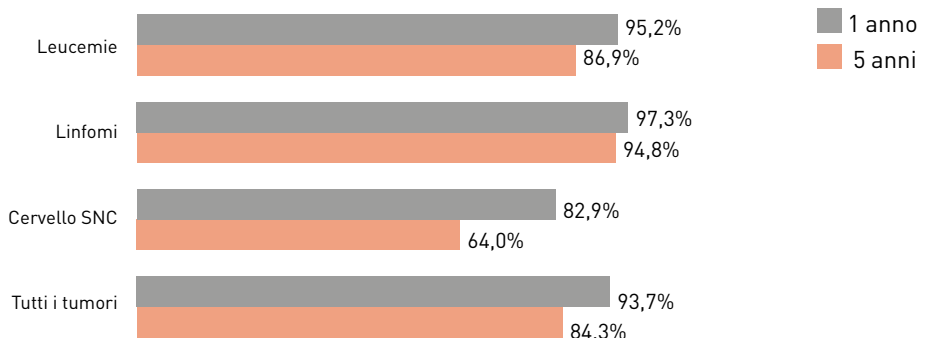


FIGURA 6. Sopravvivenza netta a 1 e a 5 anni dalla diagnosi nei bambini (età 0-14 anni)
Casi incidenti nel periodo 2010-2014; follow-up al 31.12.2018

	Uomini	Donne
Testa collo	71,7%	75,7%
Stomaco	52,8%	59,5%
Colon Retto	77,2%	78,9%
Fegato	39,6%	38,6%
Pancreas	30,7%	27,9%
Polmone	37,3%	43,7%
Melanoma cute	90,8%	93,0%
Mammella		90,5%
Utero, cervice		75,6%
Utero (corpo)		85,6%
Ovaio		54,5%
Prostata	93,9%	
Testicolo	96,0%	
Rene	83,0%	84,9%
Vescica	86,3%	87,5%
Sistema nervoso centrale	96,5%	99,1%
Tiroide	91,0%	91,8%
Linfomi di Hodgkin	83,5%	84,8%
Linfomi non-Hodgkin	61,6%	63,7%
Mielomi	68,3%	67,4%
Leucemie, tutte		
Tutte le sedi esclusa la cute	77,7%	80,4%

TABELLA 5. Probabilità di sopravvivere 5 anni condizionata ad essere sopravvissuti 1 anno dopo la diagnosi di tumore. Casi incidenti nel periodo 2010-2014, con follow-up al 31.12.2018

Appendice metodologica

Le analisi statistiche sono state condotte utilizzando una metodologia simile a quella usata nelle più recenti Monografie AIRTUM sulla sopravvivenza¹. In breve:

1. in presenza di tumori multipli, in accordo con gli standard internazionali, sono stati considerati anche i successivi tumori primitivi;
2. È stata stimata la sopravvivenza netta con il metodo di Pohar Perme;
3. Per le diagnosi in persone di età maggiore o uguale a 15 anni le stime di sopravvivenza netta sono state standardizzate per età secondo il metodo ICSS⁷.
4. Per le diagnosi in età inferiore a 15 anni è stata presentata la sopravvivenza osservata.

Ai fini di una esaustiva interpretazione delle stime di sopravvivenza presentate in questo contributo si ritiene utile sottolineare che la sopravvivenza netta standardizzata per età, da noi usata come indicatore principale al fine dei confronti, riflette solo parzialmente la reale percentuale di pazienti vivi dopo un certo periodo dalla diagnosi descritta dalla semplice sopravvivenza osservata (p. es., a 1 o a 5 anni). Come si può vedere in tabella 6, in alcune sedi (p.es., quelle a miglior prognosi o quelle diagnosticate in pazienti anziani) le differenze tra la sopravvivenza osservata e quella netta standardizzata per età possono mostrare anche sostanziali variazioni.

		Sopravvivenza a 5 anni		
		Osservata	Netta	
			Non Standardizzata	Standardizzata per età
Tutte le sedi	Uomini	49,6%	57,1%	59,4%
Colon-retto	Uomini	52,4%	62,8%	65,3%
Prostata	Uomini	79,7%	91,9%	91,1%
Tutte le sedi	Donne	58,3%	63,6%	65,0%
Mammella	Donne	81,5%	88,5%	87,8%
Tiroide	Donne	97,9%	97,9%	96,2%

TABELLA 6. Esempi di variazioni tra la sopravvivenza osservata, quella netta e quella standardizzata a 5 anni dalla diagnosi per alcune sedi o raggruppamenti di tumore. Dati relativi a uomini e donne di età ≥ 15 anni tratti dai 17 registri tumori partecipanti

Per quanto riguarda i confronti tra stime di sopravvivenza documentate in periodi diversi, sono vari i fattori che possono potenzialmente contribuire ad eventuali miglioramenti. Tra essi, l'aumento nel tempo della proporzione di pazienti "guariti"⁸; l'allungamento dell'attesa di vita della popolazione generale (pazienti oncologici inclusi); anticipazioni diagnostiche e sovradiagnosi (tumori che non avrebbero mai portato a segni clinici). Ulteriori cautele sono necessarie quando si effettuano confronti tra aree geografiche^{9, 10}.

In Italia, non tutte le regioni sono coperte da registri di popolazione e le aree coperte da registrazione sono mutate nel tempo^{3, 11, 12} rendendo incerta la precisione e

l'estensione (inferenza) dei risultati al territorio nazionale nel suo complesso¹. Medesime problematiche si pongono quando si effettuano confronti internazionali, dove informazioni eterogenee derivano da diversi registri tumori e/o diversi periodi di tempo^{9,13}.

BIBLIOGRAFIA

1. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia Rapporto 2016. Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2017; 41(2) suppl. 1.
2. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia: rapporto 2014. Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6) 6 suppl.1.
3. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2016. Survival of cancer patients in Italy. *Epidemiol Prev*. 2017;41(2 Suppl 1):1D244.
4. NordCan 2010-2014 – Association of the Nordic Cancer Registries -<https://nordcan.iacr.fr>.
5. Mantellini P, Battisti F, Armaroli P, et al. Oncological organized screening programmes in the COVID-19 era: an Italian survey on accrued delays, reboot velocity, and diagnostic delay estimates. *Epidemiol Prev*. 2020; 44(5-6 Suppl 2):344-352.
6. Bardet A, Fraslin AM, Marghadi J, et al. Impact of COVID-19 on healthcare organisation and cancer outcomes. *Eur J Cancer*. 2021 Aug;153:123-132.
7. Corazziari I, Quinn M, Capocaccia R. Standard cancer patient population for age standardising survival ratios. *Eur J Cancer*. 2004;40(15):2307-16.
8. Dal Maso L, Panato C, Guzzinati S, et al. AIRTUM Working group. Prognosis and cure of long-term cancer survivors: A population-based estimation. *Cancer Med*. 2019;8(9):4497-4507.
9. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO-CARE-5, a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15:23-34.
10. Mariotto AB, Noone AM, Howlader N, et al. Cancer survival: an overview of measures, uses, and interpretation. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2014;2014:145-86.
11. AIRTUM Working Group; CCM; AIEOP Working Group. Italian cancer figures, report 2012: Cancer in children and adolescents. *Epidemiol Prev*. 2013;37(1 Suppl 1):1-225
12. Buzzoni C, Crocetti E, Guzzinati S, Dal Maso L, Francisci S; AIRTUM Working Group. Cancer incidence and mortality trends from 2003 to 2014 in Italy. *Tumori*. 2019;105(2):121-137.
13. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al; CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023-1075.

2.2 Prevalenza e guarigione

Luigino Dal Maso¹, Stefano Guzzinati²

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

²Registro tumori del Veneto, Azienda Zero, Padova

Cosa si intende per prevalenza?

Il numero di persone che vivono dopo una diagnosi di tumore definisce la “prevalenza”, un numero che dipende dalla frequenza (incidenza) e dalla prognosi (sopravvivenza) della malattia oncologica e da vari altri fattori¹. Infatti, la prevalenza tende ad aumentare con: a) l'aumento dell'età media della popolazione; b) l'aumento dell'incidenza dei tumori con l'età; c) l'allungamento delle sopravvivenze nel corso degli anni. In questo capitolo sono stati usati i dati dei Registri Tumori italiani per le proiezioni delle stime di prevalenza al 01.01.2020^{2,3} per i più frequenti tipi di tumore, oltre che per sesso e per anni trascorsi dalla diagnosi.

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

È stato stimato che, nel 2020 in Italia, circa 3,6 milioni di persone (il 5,7% dell'intera popolazione) vivessero dopo una diagnosi di tumore (Tab. 7), con un aumento del 37% rispetto a 10 anni prima². Di queste persone, il 53% erano donne, cioè il 6,0% della intera popolazione femminile italiana e il 47% uomini (cioè il 5,6% della popolazione maschile).

Negli uomini, la malattia oncologica a più alta prevalenza è risultata il tumore della prostata (563.960 casi), seguito dai tumori del colon-retto (280.277) e della vescica (255.015). Questi tre tipi di tumore rappresentavano circa il 65% di tutti i casi prevalenti (Fig. 6). Il tumore della mammella era, invece, la patologia neoplastica a più alta prevalenza nel sesso femminile (834.154 casi), includendo quasi la metà (43%) di tutte le donne che vivono dopo una diagnosi di tumore. Le altre sedi ad alta prevalenza erano il colon-retto (233.245), la tiroide (166.914) e l'endometrio (corpo dell'utero, 122.553 casi).

Prevalenza per tempo dalla diagnosi

Dei 3,6 milioni di casi prevalenti, 2,4 milioni avevano avuto una diagnosi di tumore da più di 5 anni: esse rappresentavano i 2/3 dei casi prevalenti e il 3,8% di tutta la popolazione italiana. I pazienti la cui diagnosi risaliva, invece, a oltre 10 anni erano il 39% del totale, il 44% nelle donne (Fig. 7). In particolare, nel 70% delle donne con pregressa diagnosi di tumore della mammella la diagnosi era avvenuta da oltre 5 anni (nel 47% di esse da più di 10 anni) (Fig. 8). Percentuali inferiori di persone vive da oltre 10 anni dalla diagnosi sono state stimate per i tumori del colon retto (35%), mentre oltre la metà dei pazienti con tumore del polmone aveva avuto invece la diagnosi da meno di 5 anni.

Guarigione

Per la popolazione italiana sono stati stimati numerosi indicatori di guarigione

dopo la diagnosi di tumore^{1,3,4} attraverso modelli statistici che hanno consentito di misurare: a) la proporzione di pazienti che guariranno (frazione di guarigione), cioè coloro che raggiungeranno lo stesso tasso di mortalità della corrispondente popolazione generale; b) il tempo per la guarigione, ossia il tempo necessario dopo la diagnosi affinché l'eccesso di mortalità dovuto al tumore diventi trascurabile³.

In tal modo, è stato stimato che il 52% delle donne italiane cui è stato diagnosticato un tumore siano guarite o destinate a guarire. Tra gli uomini, tale percentuale è più bassa (39%) a causa della maggior frequenza di tumori a prognosi più severa. La frazione di guarigione supera il 75% per il tumore della prostata e, in entrambi i sessi, per i tumori della tiroide e i melanomi (Tab. 8). Il tempo necessario a raggiungere la stessa attesa di vita della popolazione generale di pari età e sesso è risultato inferiore ai 5 anni tra i pazienti cui è stato diagnosticato un tumore della prostata, e inferiore a 10 anni per quelli con tumore del colon-retto e melanoma. Per alcune tipologie di tumori, tra le quali il tumore della mammella, un eccesso di rischio che la malattia si ripresenti si mantiene molto a lungo (oltre 20 anni), rispetto alla popolazione generale. Va tuttavia notato che solo un terzo delle donne con tumore della mammella morirà a causa di tale tumore (Tab. 8). Anche per i pazienti con tumori della vescica o del rene, linfomi non-Hodgkin (in particolare i linfomi a grandi cellule B o follicolari), mielomi e leucemie, un eccesso di rischio permane per oltre 15 anni³.

Gli indicatori di prevalenza e guarigione, come tutti gli indicatori epidemiologici, rappresentano medie riferite a gruppi di popolazione e valutano quando il rischio di morte dovuto al tumore diventa trascurabile nel gruppo considerato⁵, senza esaminare aspetti altrettanto importanti quali la qualità della vita e la presenza di eventuali disabilità successive alla malattia⁶. In questo contesto, una categorizzazione dei pazienti in base alla probabilità di guarigione potrà fornire un supporto alla ricerca e alla pratica clinica, basato su solide evidenze di popolazione al fine di pianificare la sorveglianza e l'organizzazione più efficiente dei servizi sanitari rivolti ai pazienti oncologici^{7,8}. Tali evidenze sono sempre più necessarie per una corretta valutazione degli effetti a lungo termine di nuovi trattamenti per gruppi non selezionati di pazienti e per la sostenibilità del sistema.

D'altro lato, per i pazienti, sapere di avere un'attesa di vita simile a quella delle persone non ammalate di tumore è di primaria importanza. L'incertezza sul futuro ha un impatto negativo sulla qualità di vita dei pazienti e dei loro cari e la conferma che un pieno recupero e una guarigione è possibile dopo una diagnosi di tumore ha importanti ricadute su molti aspetti pratici della vita delle persone. Apre ai pazienti e agli ex-pazienti di tumore le porte alla possibilità di un completo reinserimento lavorativo e sociale^{9,10}.

	Uomini	Donne	Uomini e donne
Tutti i tumori	1.687.049	1.922.086	3.609.135
Vie aerodigestive superiori	36.081	21.831	57.911
Esofago	5.092	2.014	7.107
Stomaco	50.327	32.033	82.360
Colon, retto e ano	280.277	233.245	513.522
Colon	192.795	164.924	357.719
Retto	86.454	61.997	148.450
Fegato	25.234	8.531	33.765
Vie biliari	5.883	6.846	12.729
Pancreas	11.041	10.111	21.151
Laringe	47.015	6.006	53.020
Polmone	77.159	40.657	117.816
Polmone, piccole cellule	8.564	4.064	12.628
Osso	7.842	12.404	20.246
Melanomi della cute	80.069	89.831	169.900
Mesoteliomi	4.402	1.116	5.518
Sarcomi di Kaposi	9.747	2.683	12.431
Tessuti molli	17.040	11.815	28.855
Mammella femminile		834.154	834.154
Utero, Cervice		51.136	51.136
Utero (corpo)		122.553	122.553
Ovaio		49.807	49.807
Prostata	563.960		563.960
Testicolo	63.395		63.395
Rene vie urinarie	97.249	47.151	144.400
Vescica	255.015	58.608	313.624
Sistema nervoso centrale	23.505	29.314	52.819
Tiroide	45.949	166.914	212.863
Linfomi di Hodgkin	37.692	29.314	67.006
Linfomi non Hodgkin	82.780	73.584	156.364
Leucemie	45.880	39.100	84.980
SLL/CLL	16.666	13.899	30.565
LNH, DLBC	24.462	22.289	46.751
LNH, follicolari	13.325	16.193	29.517
Leucemie linfoidi acute	14.189	11.816	26.005
Leucemie mieloidi acute	9.043	10.346	19.389
Leucemie mieloidi croniche	7.347	5.029	12.376
Mielomi	19.472	17.159	36.631

TABELLA 7. Numero di persone che vivono dopo una diagnosi di tumore in Italia nel 2020, per tipo di tumore e sesso

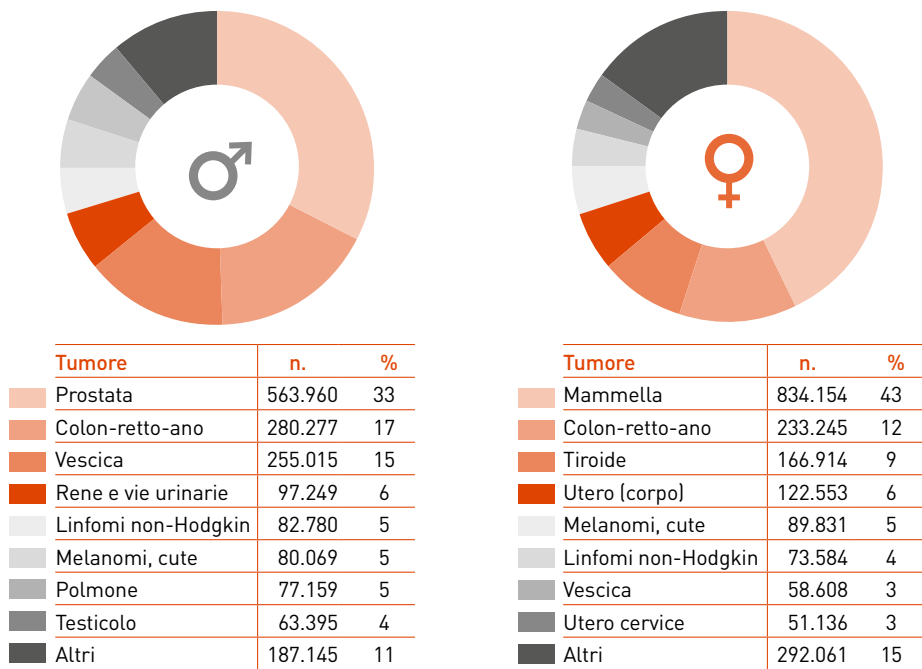
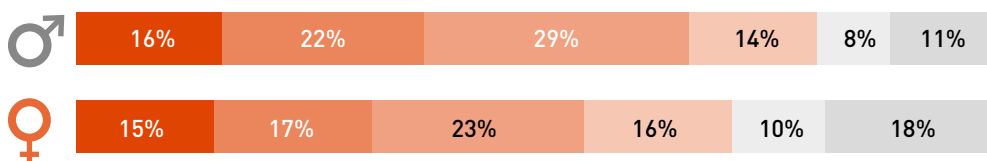


FIGURA 7. Proporzioe di persone che vivono dopo una diagnosi di tumore in Italia nel 2020, per i tipi di tumore più frequenti e sesso



Anni dalla diagnosi	Uomini	Donne
≤ 2	267.107	286.470
2 - ≤ 5	364.582	332.759
5 - ≤ 10	497.186	449.153
10 - ≤ 15	242.308	310.314
15 - ≤ 20	138.115	201.786
>20	177.751	341.605
	1.687.049	1.922.086

FIGURA 8. Numero e proporzioe di persone che vivono dopo una diagnosi di tumore in Italia nel 2020, per tempo dalla diagnosi e sesso

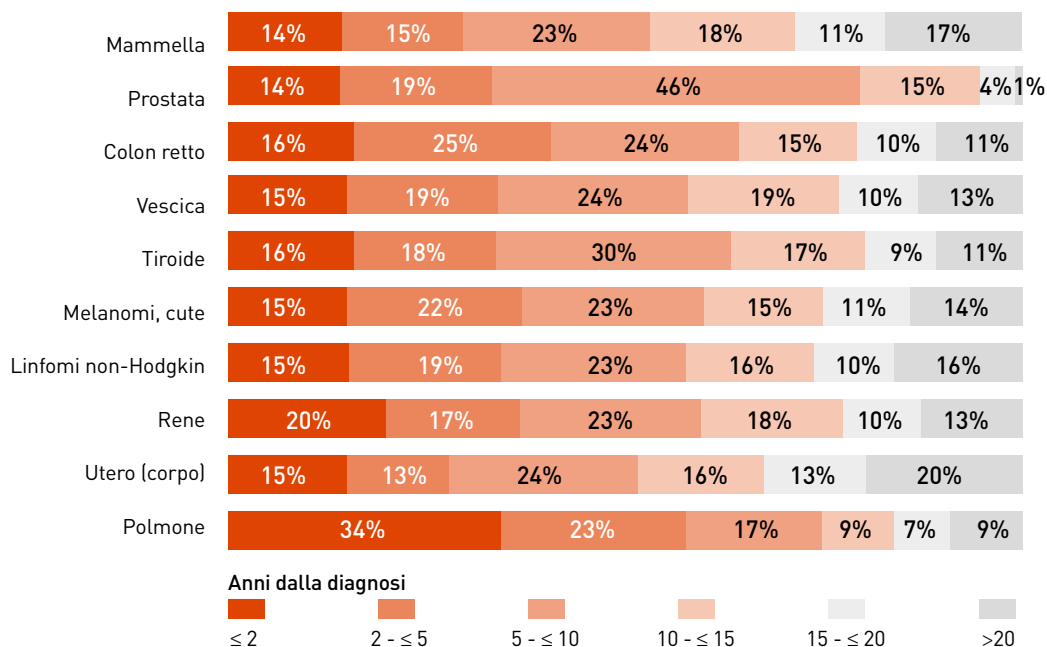


FIGURA 9. Numero e proporzione di persone che vivono dopo una diagnosi di tumore in Italia nel 2020, per tempo dalla diagnosi per i principali tipi di tumore^a

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

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

TABELLA 8. Frazione di guarigione^a e tempo per la guarigione^b in Italia per i principali tipi di tumore

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

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

BIBLIOGRAFIA

1. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. Italian cancer figures, report 2014: Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 [6 Suppl. 1]:1-144. <http://www.registri-tumori.it/cms/it/Rapp2014>.
2. Guzzinati S, Virdone S, De Angelis R, et al. Characteristics of people living in Italy after a cancer diagnosis in 2010 and projections to 2020. *BMC Cancer*. 2018;18:169.
3. Dal Maso L, Panato C, Guzzinati S, et al. Prognosis and cure of long-term cancer survivors: A population-based estimation. *Cancer Med* 2019, DOI: 10.1002/cam4.2276.
4. Dal Maso L, Guzzinati S, Buzzoni C, et al. Long-term survival and cure of cancer: a population-based estimation for 818,902 Italian patients and 26 cancer types. *Ann Oncol* 2014; 25:2251-60.
5. Francisci S, Capocaccia R, Grande E, et al. EURO CARE Working Group. The cure of cancer: a European perspective. *European Journal of Cancer* 2009; 45:1067-79.
6. Baili P, Vicentini M, Tumino R, et al. A method for differentiating cancer prevalence according to health status, exemplified using a population-based sample of Italian colorectal cancer cases. *Acta Oncol* 2013; 52:294-302.
7. Rohan EA, Miller N, Bonner F 3rd, et al. Comprehensive cancer control: promoting survivor health and wellness. *Cancer Causes Control*. 2018;29(12):1277-1285.
8. Tralongo P, Surbone A, Serraino D, Dal Maso L. Major patterns of cancer cure: Clinical implications. *Eur J Cancer Care*. 2019;28:e13139.
9. Dumas A, Allodji R, Fresneau B, et al. The right to be forgotten: a change in access to insurance and loans after childhood cancer? *J Cancer Surviv* 2018; 11(4):431-7.
10. Dumas A, De Vathaire F, Vassal G. Access to loan-related insurance for French cancer survivors. *Lancet Oncol* 2016; 17:1354-6.

2.3 Mortalità per tumori in Italia: aggiornamento al 2021

Claudia Santucci¹, Carlo La Vecchia¹, Eva Negri^{1,2}, Matteo Malvezzi¹, Paola Bertuccio³

1 Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano

2 Dipartimento di Scienze Umanistiche, Università Telematica Pegaso, Napoli

3 Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano

Introduzione

I dati di mortalità per tumore sono resi disponibili con qualche anno di ritardo e le predizioni dei numeri di decessi e dei tassi per l'anno in corso (in questo caso il 2021) diventano quindi importanti, in ambito di sanità pubblica, per la programmazione della patologia oncologica e per l'allocazione delle relative risorse sanitarie.

Dal 2011, questo gruppo di studio ha pubblicato annualmente¹ le previsioni per l'anno corrente dei numeri di decessi e dei tassi di mortalità per tumore per l'Unione Europea e per i suoi principali paesi, fra cui l'Italia¹. Riportiamo qui le stime italiane per il 2021².

Materiali e metodi

I numeri di morti per tumore registrati nel periodo temporale compreso fra il 1970 e il 2015 in Italia sono stati ottenuti dal database dell'Organizzazione Mondiale della Sanità³, così come le corrispondenti popolazioni.

Sono stati analizzati i dati relativi a tutti i tumori maligni e benigni, codici ICD 10 [4]: C00-D48) e ai 10 siti più rilevanti: stomaco (C16), colon-retto (C17-C21, C26), pancreas (C25), polmone (C33-C34), mammella (C50), utero (cervice e corpo C53-C55), ovaio (C56), prostata (C61), vescica (C67) e leucemie (C91-C95).

I tassi di mortalità standardizzati per età sono stati calcolati utilizzando il metodo diretto sulla base della popolazione mondiale standard⁵.

Il numero di decessi e i tassi predetti per il 2021 sono stati ottenuti applicando un modello Poisson di regressione joinpoint⁶ sul numero di morti (in scala logaritmica) per ogni gruppo di età quinquennale (0-4, 5-9, ..., 85+ anni). Sono stati testati fino ad un massimo di 5 joinpoints. Sul segmento più recente dell'andamento temporale identificato dal modello joinpoint è stato applicato un modello di regressione lineare per stimare il numero previsto di morti età specifico e i corrispondenti intervalli di previsione (IP) al 95%. Utilizzando il numero di morti predetto e le popolazioni predette ottenute dal database dell'Eurostat⁷, sono stati calcolati i tassi previsti al 2021 età specifici e standardizzati per età e i corrispondenti IP al 95%.

	Numero di morti osservato nel 2015	Numero di morti predetto al 2021 (IP al 95%)	Tasso* osservato nel 2015	Tasso* predetto al 2021 (IP al 95%)	Differenza % 2021 versus 2015	
Uomini	Stomaco	5.491	5.100 (4.881-5.384)	6,92	5,65 (5,28-6,01)	-18,4
	Colon-retto	11.599	11.500 (11.035-12.037)	14,02	12,11 (11,5-12,73)	-13,6
	Pancreas	5.555	6.300 (6.102-6.437)	7,46	7,48 (7,25-7,72)	0,3
	Polmone	24.405	23.100 (22.392-23.724)	31,38	26,49 (25,62-27,35)	-15,6
	Prostata	7.214	7.200 (6.876-7.549)	6,98	5,96 (5,65-6,28)	-14,6
	Vescica	4.440	4.800 (4.543-5.002)	4,77	4,46 (4,22-4,70)	-6,5
	Leucemie	3.406	3.500 (3.399-3.696)	4,60	3,89 (3,62-4,15)	-15,5
	Tutti i tumori (maligni e benigni)	99.591	100.200 (98.695-101.767)	125,66	113,43 (111,28-115,57)	-9,7
Donne	Stomaco	3.933	3.400 (3.178-3.617)	3,52	2,64 (2,34-2,93)	-25,1
	Colon-retto	10.450	10.200 (9.741-10.572)	8,97	7,79 (7,47-8,10)	-13,2
	Pancreas	5.945	6.600 (6.417-6.834)	5,49	5,70 (5,51-5,9)	3,9
	Polmone	9.570	10.900 (10.556-11.177)	10,71	11,25 (10,92-11,57)	5,0
	Mammella	12.312	12.500 (12.155-12.930)	14,12	13,16 (12,67-13,65)	-6,8
	Utero (cervice e corpo)	2.969	3.100 (2.957-3.267)	3,55	3,66 (3,47-3,85)	3,1
	Ovaio	3.269	3.200 (2.958-3.432)	3,93	3,57 (3,28-3,87)	-9,1
	Vescica	1.214	1.300 (1.248-1.414)	0,88	0,93 (0,86-1,00)	5,6
	Leucemie	2.629	2.800 (2.706-2.957)	2,60	2,46 (2,23-2,68)	-5,6
	Tutti i tumori (maligni e benigni)	79.500	81.100 (79.918-82.202)	79,38	73,06 (71,57-74,56)	-8,0

TABELLA 9. Numero di decessi e tassi di mortalità (per 100.000 abitanti) per tumore osservati nel 2015 in Italia, numero di decessi e tassi di mortalità predetti per il 2021, intervalli di previsione (IP) al 95% e differenze percentuali fra i tassi del 2021 e del 2015

*Tasso di mortalità standardizzato per età (popolazione di riferimento: popolazione mondiale standard)

Risultati

In Italia, i tassi di mortalità per tutti i tumori sono diminuiti circa del 10% negli uomini e dell'8% nelle donne tra il 2015 e il 2021, con tassi di mortalità previsti di circa 113 per 100.000 uomini e 73 per 100.000 donne; il numero di decessi è tuttavia aumentato dello 0,6% per gli uomini e del 2,0% per le donne, raggiungendo rispettivamente 100.200 e 81.100 morti (Tab. 9), riflettendo l'invecchiamento della popolazione.

Negli uomini gli andamenti di mortalità previsti per i tumori considerati sono favorevoli, ad eccezione del pancreas che risulta essere stabile. Nel 2021, il tasso di mortalità predetto per il tumore del polmone è di 26,5/100.000, con una diminuzione rispetto al 2015 del 15,6%. Il numero di morti per questo tumore, 23.100, rappresenta quasi un quarto delle morti per tumore negli uomini. Il tasso previsto per lo stomaco è 5,7/100.000 (-18,4% dal 2015). Per il tumore del colon-retto è stato stimato per il 2021 un tasso pari a 12,1/100.000 e una diminuzione del 13,6% rispetto al 2015. Il pancreas riporta dei tassi stabili, intorno al 7,5/100.000. Per la prostata si stima un tasso di 6,0/100.000 ed una diminuzione dal 2015 del 14,6%. Il tumore della vescica e le leucemie presentano i tassi predetti per il 2021 sotto 5/100.000 uomini, con diminuzioni percentuali rispettivamente di 6,5% e 15,5% dal 2015.

Nelle donne, gli andamenti di mortalità previsti per i tumori considerati sono quasi tutti favorevoli, ad eccezione del tumore del polmone, che risulta essere in aumento, del pancreas in leggero aumento, e dell'utero e vescica, che risultano essere stabili. Il tasso di mortalità per il polmone è aumentato rispetto al 2015 del 5%, raggiungendo un valore al 2021 di 11,3/100.000. Il tasso predetto più alto è quello relativo al tumore della mammella pari a 13,2/100.000, nonostante una diminuzione del 6,8% rispetto al 2015. Per lo stomaco si prevede una forte diminuzione, circa del 25%, raggiungendo un tasso per il 2021 di 2,6/100.000. Il colon-retto presenta un tasso previsto di 7,8/100.000 (-13,2% rispetto al 2015). Il tumore del pancreas mostra un tasso predetto per il 2021 pari a 5,7 per 100.000 donne, con un leggero aumento rispetto al 2015 (+3,9%). Per il tumore dell'utero è stato stimato per il 2021 un tasso di 3,7/100.000, non mostrando cambiamenti rispetto al 2015. Nel 2021, il tasso per tumore dell'ovaio è predetto di 3,6/100.000, con una discesa del 9,0% rispetto al 2015. Gli andamenti per il tumore della vescica e delle leucemie sono stabili, con i tassi di mortalità osservati e previsti di 0,9/100.000 per la vescica e 2,5-2,6/100.000 per le leucemie.

Rispetto all'Unione Europea nel suo complesso, i tassi di mortalità predetti in Italia per il 2021 sono più favorevoli (Fig. 9), ad eccezione per leucemie in entrambi i sessi e stomaco e pancreas nelle donne.

Conclusione

Si prevede che, ad eccezione del tumore del polmone e del pancreas nelle donne, gli andamenti di mortalità per i tumori siano in diminuzione fra il 2015 e il 2021 per entrambi i sessi. Il tumore del pancreas nei maschi e la vescica e le leucemie nelle donne presentano andamenti stabili.

Gli andamenti di mortalità per tumore più favorevoli negli uomini, rispetto a quelli nelle donne, riflettono le differenze nelle abitudini al fumo tra le diverse generazioni dei due sessi. Negli uomini la generale diminuzione della mortalità per tumore rispecchia la riduzione dei tassi di mortalità dei tumori relati al fumo. Campagne anti-fumo

aiuterebbero a controllare l'epidemia del tumore del polmone e di altri tumori tabacco-correlati non solo negli uomini ma anche nelle donne.

Gli avanzamenti in ambito diagnostico e terapeutico per molti dei tumori in studio sono responsabili della generale diminuzione dei tassi di mortalità per diversi tumori. È importante tuttavia intensificare la ricerca e l'attenzione per il tumore del pancreas, per il quale non si sono registrati progressi nella diagnosi e nel trattamento.

La pandemia Covid può aver avuto un impatto non solo sull'incidenza, ma anche sulla mortalità per tumori selezionati, seppure più contenuti che nel 2020⁸. Ritardi nelle diagnosi per interruzione di programmi di screening e diagnostica in generale hanno verosimilmente portato ad una diminuzione nell'incidenza registrata, soprattutto nell'ondata epidemica in inverno e primavera 2021. Ritardi nell'accesso alle terapie antineoplastiche sono documentati, soprattutto nei mesi di gennaio-aprile, e se, nel breve periodo ciò può aver portato ad apparenti diminuzioni di incidenza, in prospettiva aumenti di incidenza e anche di mortalità per tumori sono possibili negli anni futuri.

La stima dell'impatto della pandemia da Covid-19 sulla mortalità per tumori nel 2021 presenta considerevoli incertezze. Una diminuzione delle certificazioni di morti per tumore è ipotizzabile per i pazienti con tumore avanzato infetti con SARS-CoV-2 il cui decesso è stato attribuito al Covid-19^{2,8}. D'altra parte, il decesso di alcuni pazienti con tumori avanzati può essere stato aumentato da ritardi nelle terapie soprattutto nei mesi di marzo-maggio, sempre a causa dell'impatto della pandemia sui sistemi sanitari, inclusi i servizi oncologici. Questo impatto dovrebbe essere, tuttavia, minore rispetto a quello che si è verificato per le patologie cardio-, cerebro-vascolari e neurologiche (Alzheimer)⁹. Non dovrebbe, quindi, aver verosimilmente introdotto maggiori andamenti puri nella popolazione generale per il 2021.

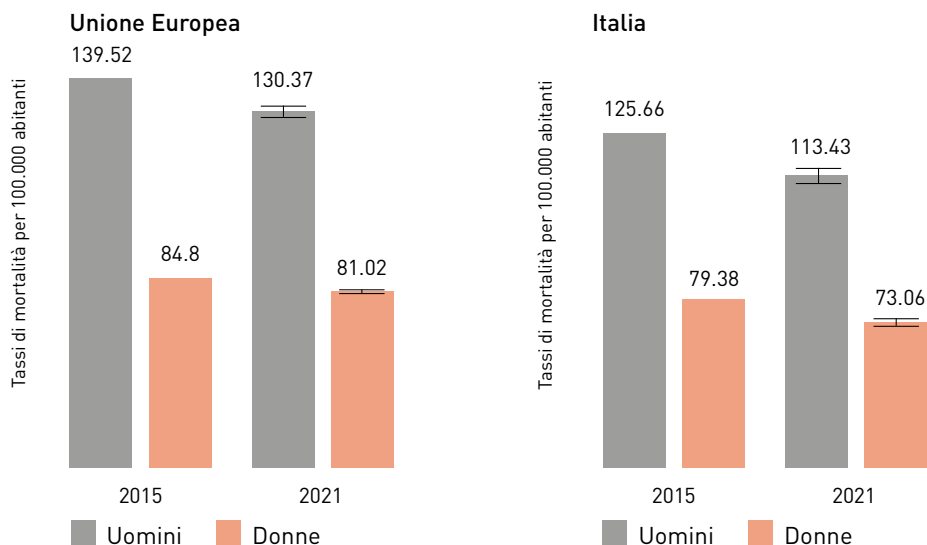


FIGURA 10. Tassi di mortalità [per 100.000 abitanti] per tutti i tumori osservati nel 2015 e stimati nel 2021, nell'Unione Europea e in Italia, per entrambi i sessi

BIBLIOGRAFIA

1. Malvezzi M, Arfe A, Bertuccio P et al. European cancer mortality predictions for the year 2011. *Ann Oncol* 2011; 22: 947-956.
2. Carioli G, Malvezzi M, Bertuccio P et al. European cancer mortality predictions for the year 2021 with focus on pancreatic and female lung cancer. *Ann Oncol* 2021; 32: 478-487.
3. World Health Organization Statistical Information System. WHO mortality database Available at: http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/index.html.
4. World Health Organization. International Classification of Disease and related Health Problems: 10th Revision. Geneva: World Health Organization 1992.
5. Esteve J, Benhamou E, Raymond L. Techniques for the analysis of cancer risk. In: *Statistical methods in cancer research*. Volume IV. Descriptive epidemiology. IARC Sci Publ 1994; 49-60.
6. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. [Erratum in: *Stat Med* 2001;20: 655]. *Stat Med* 2000; 19: 335-351.
7. European Commission. Eurostat population database <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/population/data/database>.
8. Martin-Moreno JM, Lessof S. Predictions of cancer mortality in Europe in 2021: room for hope in the shadow of COVID-19? *Ann Oncol* 2021; 32: 425-426.
9. Woolf SH, Chapman DA, Sabo RT et al. Excess Deaths From COVID-19 and Other Causes, March-July 2020. *JAMA* 2020; 324: 1562-1564.

2.4 Infezione da SARS-CoV-2 e rischio di morte in persone con malattia oncologica

Diego Serraino¹, Luigino Dal Maso¹, Stefania Del Zotto², Francesca Taboga¹, Elena Clagnan², Lucia Fratino³, Francesca Tosolini⁴, Ivana Burba², Antonella Zucchetto¹.

¹ S.O.C. Epidemiologia Oncologica, Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, (CRO) IRCCS, Aviano-serrainod@cro.it;

² Azienda Regionale di Coordinamento per la Salute, Regione Friuli Venezia Giulia, Udine;

³ S.O.C. Oncologia Medica e dei Tumori Immuno correlati, Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO) IRCCS, Aviano;

⁴ Direzione Generale, Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO) IRCCS, Aviano.

Riassunto

Il rischio di morte dei pazienti oncologici con infezione da SARS-CoV-2 è stato scarsamente studiato a livello di popolazione generale. In questo studio, che include tutti i residenti in Friuli Venezia Giulia sottoposti a tampone molecolare nel 2020, il rischio di positività all'infezione da SARS-CoV-2 tra le persone con storia di cancro è risultato inferiore del 40% rispetto alle persone senza patologie oncologiche. Tuttavia, i pazienti oncologici a pari età e sesso con infezione da SARS-CoV-2 presentavano una percentuale di decessi del 17,4%, rispetto al 15,8% dei pazienti oncologici negativi a SARS-CoV-2, con un corrispondente rischio di morte, aggiustato per età e sesso, superiore di 1,6 volte. Inoltre, rispetto al 5,0% di decessi osservati tra le persone senza cancro positive a SARS-CoV-2, il rischio di morte risulta superiore di 1,2 volte per i pazienti oncologici positivi. I risultati di questo studio indicano come sia necessario continuare a proteggere i pazienti oncologici dal rischio di contrarre l'infezione da SARS-CoV-2 visto il loro aumentato rischio di morte.

Introduzione

È ormai noto che fattori biologici (immunodepressione correlata a trattamenti

antitumorali) e non biologici (la maggior parte delle persone con cancro ha bisogno di interfacciarsi con le istituzioni sanitarie) possano esporre le persone con malattie oncologiche a un rischio più elevato di infezione SARS-CoV-2 e, di conseguenza, a un rischio maggiore di malattia e morte da COVID-19 rispetto alle persone con le stesse malattie che non hanno contratto l'infezione¹⁻⁴.

Diverse indagini cliniche hanno evidenziato che i pazienti oncologici con infezione da SARS-CoV-2 presentano un rischio di esiti avversi particolarmente elevato, con un tasso di letalità che può arrivare fino al 25,6%^{1, 3, 5-9}. Al contrario, sono poche e con risultati molto variabili le indagini condotte nella popolazione generale che hanno valutato il rischio di COVID-19 e di esiti avversi tra i malati di cancro rispetto alle persone senza patologie neoplastiche^{3, 5}.

Attraverso questo studio di popolazione si è inteso stimare la prevalenza di positività per l'infezione da SARS-CoV-2 e valutare il rischio di morte tra le persone residenti in Friuli Venezia Giulia con storia di malattia oncologica e sottoposte a tampone molecolare, rispetto alla popolazione senza storia di neoplasie.

Metodi

È stato condotto uno studio retrospettivo di popolazione su tutti i residenti nella regione Friuli Venezia Giulia sottoposti a tampone molecolare per la ricerca di SARS-CoV-2 tra febbraio e dicembre 2020. A tal fine, sono stati utilizzati i dati anonimizzati presenti nelle banche dati del Sistema Informativo Sanitario regionale, che copre l'intera popolazione residente. La popolazione in studio era composta da 263.042 residenti sottoposti a tampone nasofaringeo per la ricerca di SARS-CoV-2 tramite RT-PCR. Le persone con tutti i tamponi negativi sono state considerate SARS-CoV-2 negative alla data del primo tampone, mentre quelle con almeno un risultato positivo sono state considerate SARS-CoV-2 positive alla data del primo tampone positivo.

La storia di malattia oncologica è stata ricostruita grazie ai dati del registro tumori regionale, che comprende tutti i casi di cancro diagnosticati in regione tra il 1995 e il 2017. Per gli anni 2018-2020, le informazioni sulla presenza di patologie oncologiche sono state desunte dalle schede di dimissione ospedaliera e dagli archivi di anatomia patologica regionali. Per i pazienti con più tumori, è stata considerata la diagnosi di cancro più recente, precedente o successiva di massimo 30 giorni rispetto alla data del test SARS-CoV-2 di riferimento (cioè, diagnosi concomitante). Le informazioni sullo stato in vita sono aggiornate al 6 febbraio 2021.

Sono stati calcolati gli odds ratio (OR) di avere un risultato positivo al test con i corrispondenti intervalli di confidenza (IC) al 95%, per i pazienti con storia di cancro rispetto alle persone senza patologie oncologiche (categoria di riferimento), utilizzando modelli di regressione logistica multivariata, aggiustati per sesso e classe di età (<40, 40-59, 60-69, 70-79, ≥80 anni)¹⁰.

Tra i pazienti oncologici positivi a SARS-CoV-2, il rischio di morte per qualsiasi causa è stato valutato sia rispetto ai pazienti oncologici negativi a SARS-CoV-2, sia rispetto alle persone senza patologie oncologiche ma positive a SARS-CoV-2. Gli hazard ratio (HR) di decesso con i rispettivi IC al 95% sono stati stimati utilizzando modelli di Cox aggiustati per sesso e classe di età¹⁰.

Risultati

Al 31 dicembre 2020, 263.042 residenti in Friuli Venezia Giulia (il 19,5% dell'intera popolazione) sono stati sottoposti ad almeno un tampone molecolare per SARS-CoV-2. Tra questi 26.394, presentavano anche una diagnosi di cancro pregressa o concomitante. Le persone testate per SARS-CoV-2 con storia di cancro hanno riportato una minore prevalenza di infezione da SARS-CoV-2 (11,7%) rispetto a quelle senza cancro (16,2%), con una corrispondente riduzione del rischio del 41% (OR aggiustato per sesso ed età = 0,59, IC 95%: 0,57-0,62) (dati non riportati in tabella). Tale riduzione del rischio è risultata statisticamente significativa in tutti i sottogruppi di pazienti considerati. È interessante notare come durante la seconda ondata della pandemia (ottobre-dicembre 2020) la riduzione del rischio sia stata meno marcata (OR=0,74, IC 95%: 0,71-0,78).

L'impatto clinico dell'infezione da SARS-CoV-2 sull'intero gruppo di 26.394 pazienti oncologici è stato valutato considerando la mortalità per tutte le cause tra quelli positivi rispetto a quelli negativi a SARS-CoV-2 (Tab. 10). Tra i 3.098 pazienti oncologici positivi, la percentuale di decessi è stata del 17,4% rispetto al 15,8% tra quelli negativi, con un corrispondente aumento del rischio di morte aggiustato per sesso ed età di 1,6 volte (HR=1,63, IC 95%: 1,49-1,78). Questo aumento del rischio di morte è stato documentato in tutti i sottogruppi di pazienti considerati, eccetto in quelli di età inferiore ai 70 anni. Tuttavia si evidenziano alcune differenze tra gli strati. Gli HR erano più alti tra gli uomini (HR=1,83, IC 95%: 1,62-2,06, vs HR=1,39 nelle donne), aumentavano con l'età (HR=1,73, IC 95%: 1,54-1,94 in quelli di età ≥ 80 anni), erano più alti tra i pazienti oncologici con altre malattie croniche (HR=1,67, IC 95%: 1,51-1,85, vs HR=1,41 in quelli senza), con diabete mellito (HR=1,84, IC 95%: 1,56-2,17, vs. HR=1,53 in quelli senza), e in quelli testati durante la seconda ondata pandemica (HR=2,34, IC 95%: 2,05-2,67, vs HR=1,54 nella prima ondata). Rischi di morte particolarmente elevati sono emersi per i pazienti positivi per SARS-CoV-2 con diagnosi di cancro antecedente oltre 60 mesi rispetto all'infezione (HR=2,12, 95% IC: 1,85-2,42). Considerando il tipo di neoplasia, i pazienti con il cancro alla prostata (HR=2,57, IC 95%: 2,06-3,21), colon-retto (HR=2,17, IC 95%: 1,73-2,71) o con una neoplasia ematologica (HR=2,04, IC 95%: 1,52-2,74, soprattutto leucemia, HR=2,26) hanno riportato i rischi di morte più elevati (Tab. 10). L'infezione da SARS-CoV-2 ha esercitato un forte impatto negativo sulla sopravvivenza dei pazienti oncologici, in particolare entro i primi 30 giorni successivi all'esito di un test positivo, quando 448 (14,5%) dei pazienti oncologici positivi sono deceduti rispetto a 1.394 (6,0%) di quelli negativi, con corrispondente HR=2,40 (IC 95% 2,15-2,67). Questi risultati si sono mostrati sostanzialmente omogenei in tutti i sottogruppi di pazienti considerati (dati non riportati in tabella).

Prendendo in considerazione solo le persone positive a SARS-CoV-2 con e senza cancro, il tasso di letalità è stato del 17,4% tra 3.098 pazienti oncologici rispetto al 5,0% tra le 38.268 persone senza storia di cancro, con un corrispondente rischio di morte aggiustato per sesso ed età superiore di 1,23 volte (IC 95%: 1,12-1,36) (Tab. 11). L'eccesso di rischio di morte è emerso in tutti i sottogruppi di pazienti considerati, ad eccezione di quelli di età superiore agli 80 anni e di quelli con diagnosi di cancro avvenuta oltre 60 mesi prima del test. Eccessi di rischio di morte particolarmente elevati sono stati documentati per i pazienti oncologici più giovani (p. es. quelli di età <70 anni, HR=4,01, IC 95%: 2,93-5,49), senza pregresse malattie croniche (HR=1,55, IC

	SARS-CoV-2				HR di morte * (95% CI) **
	Positivi		Negativi		
	Tutti N	Deceduti N (%)	Tutti N	Deceduti N (%)	
Tutti i pazienti	3.098	540 (17,4)	23.296	3.678 (15,8)	1,63 (1,49-1,78)
Sesso					
Uomini	1.452	318 (21,9)	11.369	2.098 (18,5)	1,83 (1,62-2,06)
Donne	1.646	222 (13,5)	11.927	1.580 (13,3)	1,39 (1,21-1,60)
Età (anni)					
<70	1.192	55 (4,6)	9.832	774 (7,9)	1,02 (0,77-1,34)
70-79	814	129 (15,9)	6.833	1.056 (15,5)	1,57 (1,30-1,89)
≥80	1.092	356 (32,6)	6.631	1.848 (27,9)	1,73 (1,54-1,94)
Malattie croniche					
No	980	86 (8,8)	7.905	728 (9,2)	1,41 (1,12-1,77)
Sì	2.118	454 (21,4)	15.391	2.950 (19,2)	1,67 (1,51-1,85)
Diabete Mellito					
No	2.448	363 (14,8)	19.044	2.737 (14,4)	1,53 (1,37-1,72)
Sì	650	177 (27,2)	4.252	941 (22,1)	1,84 (1,56-2,17)
Periodo del Test					
Feb.-Set.	342	112 (32,8)	16.721	3.211 (19,2)	1,54 (1,28-1,87)
Ott.- Dic.	2.756	428 (15,5)	6.575	467 (7,1)	2,34 (2,05-2,67)
Tempo dalla diagnosi di cancro (mesi)					
<13	466	119 (25,5)	7.404	1.597 (21,6)	1,78 (1,47-2,15)
13-60	914	138 (15,1)	6.697	1.037 (15,5)	1,51 (1,26-1,81)
>60	1.718	283 (16,5)	9.195	1.044 (11,4)	2,12 (1,85-2,42)
Tipo di cancro					
Solidi, tutti	2.818	486 (17,3)	21.227	3.368 (15,9)	1,59 (1,45-1,76)
Mammella	673	70 (10,4)	4.660	335 (7,2)	1,68 (1,29-2,18)
Prostata	460	108 (23,5)	2.781	376 (13,5)	2,57 (2,06-3,21)
Colon-retto	407	98 (24,1)	2.740	455 (16,6)	2,17 (1,73-2,71)
Ematologici, tutti	280	54 (19,3)	2.069	310 (15,0)	2,04 (1,52-2,74)
Linfomi	129	21 (16,3)	1.023	152 (14,9)	1,65 (1,04-2,63)
Leucemie	77	20 (26,0)	529	98 (18,5)	2,26 (1,38-3,71)

TABELLA 10. Distribuzione di 26.394 pazienti con malattia oncologica testati per SARS-CoV-2 in base al risultato del test e al decesso. Friuli Venezia Giulia, 2020

* HR rappresenta l'Hazard Ratio, il rischio di morte nei pazienti con tumore positivi per SARS-CoV-2 rispetto a quelli sempre negativi per SARS-CoV-2

**95% CI è l'intervallo di confidenza al 95%

95%: 1,22-1,96), con tumori ematologici (HR=1,79, 95% CI: 1,36-2,34) in particolare, leucemia (HR=2,23, IC 95%: 1,44-3,47) e con diagnosi di cancro più recente (p. es. <13 mesi prima del test, HR=1,93, IC 95%: 1,61-2,33) (Tab. 11).

Discussione

I risultati di questo studio di popolazione hanno mostrato che, tra febbraio e dicembre 2020 in Friuli Venezia Giulia, 26.394 pazienti oncologici testati per SARS-CoV-2 presentavano un rischio di infezione inferiore di circa il 40% rispetto a 236.648 persone senza storia di cancro. D'altro canto, lo studio ha rilevato che i pazienti oncologici positivi a SARS-CoV-2 hanno riportato rischi di morte più elevati, rispetto sia ai pazienti oncologici negativi (con un aumento di 1,6 volte) sia, in misura minore, rispetto agli individui senza cancro positivi a SARS-CoV-2 (con un aumento di 1,2 volte).

Questi risultati sono in accordo con quanto documentato dalla letteratura internazionale, che mostra una mortalità più elevata tra i pazienti con cancro e COVID-19 rispetto sia ai pazienti con cancro senza COVID-19 che a quelli con COVID-19 senza cancro^{1, 3, 5, 6}. Anche la mortalità particolarmente elevata entro i 30 giorni dal test positivo rilevata dal questo studio è in accordo con quella riportata da altri studi^{7, 9}.

Nel confronto tra i malati di cancro positivi rispetto a quelli negativi a SARS-CoV-2, sono emersi rischi di mortalità più elevati per gli uomini, per i più anziani, per coloro che presentavano altre malattie croniche e diabete, in linea sia con i risultati di altri studi condotti sui malati di cancro^{2, 7, 9, 11} sia sui fattori di rischio associati alla mortalità da COVID-19 nella popolazione generale.

Diversamente, nel confronto tra le persone positive a SARS-CoV-2 con e senza storia di cancro, i nostri risultati hanno evidenziato che i malati di cancro maggiormente a rischio di decesso erano quelli di età più giovane, senza altre patologie croniche e con una diagnosi di cancro più recente. Non sono emerse differenze di mortalità per quanto attiene le altre caratteristiche considerate (sesso, diabete o periodo del test). Questi risultati sono in linea con quelli riportati da Mangoni et al⁵.

La mancanza di informazioni circa le motivazioni che hanno indotto l'esecuzione del tampone molecolare per SARS-CoV-2 può essere considerata tra i limiti dello studio. Queste includevano principalmente la presenza di sintomi della malattia COVID-19, stretti contatti con individui positivi a SARS-CoV-2 e lo screening per l'infezione da SARS-CoV-2 prima di un ricovero in ospedale o durante la degenza ospedaliera. È possibile, pertanto, che i pazienti oncologici inclusi in questo studio, comprendessero una percentuale maggiore di pazienti che erano in trattamento per il tumore e per i quali era obbligatoria l'esecuzione di un tampone molecolare (cioè, quelli ricoverati negli ospedali per chemioterapia o procedure chirurgiche).

Tra i punti di forza di questo studio c'è da annoverare l'osservazione completa della popolazione residente nella regione Friuli Venezia Giulia grazie alla disponibilità di un database centralizzato del sistema sanitario. Ciò ha permesso di includere tutti i test RT-PCR per la ricerca di SARS-CoV-2 effettuati nella regione durante il periodo di studio in strutture pubbliche. Un altro punto di forza dello studio è stato l'uso di dati provenienti da un registro tumori di popolazione con una lunga storia e uno standard di qualità elevato in termini di completezza e accuratezza dei dati raccolti. In conclusione, questa indagine mostra che, nonostante il minor rischio di risultare positivi

	Persone con cancro		Persone senza cancro		HR di morte * [95% CI] **
	Tutti N	Deceduti N (%)	Tutti N	Deceduti N (%)	
Tutte le persone positive al SARS-CoV-2	3.098	540 (17,4)	38.268	1.914 (5,0)	1,23 (1,12-1,36)
Sesso					
Uomini	1.452	318 (21,9)	17.876	869 (4,9)	1,26 (1,10-1,43)
Donne	1.646	222 (13,5)	20.392	1.045 (5,1)	1,24 (1,07-1,44)
Età (anni)					
<70	1.192	55 (4,6)	30.075	153 (0,5)	4,01 (2,93-5,49)
70-79	814	129 (15,9)	3.480	370 (10,6)	1,40 (1,14-1,71)
≥80	1.092	356 (32,6)	4.713	1.391 (29,5)	1,09 (0,97-1,23)
Condizioni croniche					
No	980	86 (8,8)	25.975	362 (1,4)	1,55 (1,22-1,96)
Sì	2.118	454 (21,4)	12.293	1.552 (12,6)	1,17 (1,05-1,30)
Diabete mellito					
No	2.448	363 (14,8)	35.136	1.406 (4,0)	1,22 (1,09-1,37)
Sì	650	177 (27,2)	3.132	508 (16,2)	1,23 (1,04-1,47)
Periodo del test					
Feb.-Set.	342	112 (32,8)	3.933	377 (9,6)	1,36 (1,09-1,68)
Ott.-Dic.	2.756	428 (15,5)	34.335	1.537 (4,5)	1,20 (1,08-1,34)
Tempo dalla diagnosi di cancro (mesi)					
<13	466	119 (25,5)	-	-	1,93 (1,61-2,33)
13-60	914	138 (15,1)	-	-	1,31 (1,10-1,56)
>60	1.718	283 (16,5)	-	-	1,02 (0,90-1,16)
Tipo di cancro					
Solidi, tutti	2.818	486 (17,3)	-	-	1,19 (1,07-1,31)
Mammella	673	70 (10,4)	-	-	0,92 (0,72-1,17)
Prostata	460	108 (23,5)	-	-	1,04 (0,85-1,27)
Colon-retto	407	98 (24,1)	-	-	1,34 (1,10-1,65)
Ematologici, tutti	280	54 (19,3)	-	-	1,79 (1,36-2,34)
Linfomi	129	21 (16,3)	-	-	1,32 (0,86-2,03)
Leucemie	77	20 (26,0)	-	-	2,23 (1,44-3,47)

TABELLA 11. Distribuzione di 41.366 individui positivi a SARS-CoV-2 in base alla storia di cancro e al decesso. Friuli Venezia Giulia, 2020

* HR rappresenta l'Hazard Ratio, il rischio di morte nei pazienti con tumore positivi per SARS-CoV-2 rispetto a quelli sempre negativi per SARS-CoV-2

**95% CI è l'intervallo di confidenza al 95%

al SARS-CoV-2 dei pazienti oncologici sottoposti a test molecolare, i pazienti infetti hanno riportato un maggiore rischio di morte. Particolare attenzione dovrebbe essere prestata al fine di proteggere ulteriormente i pazienti oncologici contro l'infezione da SARS-CoV-2 e COVID-19, pur continuando ad assicurare loro l'adeguata assistenza sanitaria.

Ringraziamenti

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

BIBLIOGRAFIA

1. Ruge M, Zorzi M, Guzzinati S. SARS-CoV-2 infection in the Italian Veneto region: adverse outcomes in patients with cancer. *Nature Cancer* 2020.
2. Lee LY, Cazier JB, Angelis V, Arnold R, Bisht V, Campton NA, Chackathayil J, Cheng VW, Curley HM, Fittall MW, Freeman-Mills L, Gennatas S, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anti-cancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet* 2020;395: 1919-26.
3. Wang Q, Berger NA, Xu R. Analyses of Risk, Racial Disparity, and Outcomes Among US Patients With Cancer and COVID-19 Infection. *JAMA Oncol* 2021;7: 220-7.
4. van Dam PA, Huizing M, Mestach G, Dierckxsens S, Tjalma W, Trinh XB, Papadimitriou K, Altintas S, Vermorken J, Vulsteke C, Janssens A, Berneman Z, et al. SARS-CoV-2 and cancer: Are they really partners in crime? *Cancer Treat Rev* 2020;89: 102068.
5. Mangone L, Gioia F, Mancuso P, Bisceglia I, Ottone M, Vicentini M, Pinto C, Giorgi Rossi P. Cumulative COVID-19 incidence, mortality and prognosis in cancer survivors: A population-based study in Reggio Emilia, Northern Italy. *Int J Cancer* 2021.
6. Saini KS, Tagliamento M, Lambertini M, McNally R, Romano M, Leone M, Curigliano G, de Azambuja E. Mortality in patients with cancer and coronavirus disease 2019: A systematic review and pooled analysis of 52 studies. *Eur J Cancer* 2020;139: 43-50.
7. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, Shete S, Hsu CY, Desai A, de Lima Lopes G, Jr., Grivas P, Painter CA, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet* 2020;395: 1907-18.
8. Ferroni E, Giorgi Rossi P, Spila Alegiani S, Trifiro G, Pitter G, Leoni O, Cereda D, Marino M, Pellizzari M, Fabiani M, Riccardo F, Sultana J, et al. Survival of Hospitalized COVID-19 Patients in Northern Italy: A Population-Based Cohort Study by the ITA-COVID-19 Network. *Clin Epidemiol* 2020;12: 1337-46.
9. Assaad S, Zrounba P, Cropet C, Consortium O-s, Blay JY. Mortality of patients with solid and haematological cancers presenting with symptoms of COVID-19 with vs without detectable SARS-CoV-2: a French nationwide prospective cohort study. *Br J Cancer* 2021.
10. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc* 1972; 34:187-220.
11. Basse C, Diakite S, Servois V, Frelaut M, Noret A, Belle-soeur A, Moreau P, Massiani MA, Bouyer AS, Vuagnat P, Malak S, Bidard FC, et al. Characteristics and Outcome of SARS-CoV-2 Infection in Cancer Patients. *JNCI Cancer Spectr* 2021;5: pkaa090.

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

Guido Mazzoleni, Fabio Vittadello, Isabella Castellano, Matteo Fassan, Diego Serraino, Anna Sapino.

I Segretari del Gruppo Italiano di Patologia Mammaria (GIPAM) e del Gruppo di Studio di Patologia dell'Apparato Digerente (GIPAD) della Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia (SIAPeC) sono stati incaricati di attuare una indagine per stimare, a livello nazionale, l'impatto dell'infezione da SARS-CoV-2 sui trattamenti chirurgici dei tumori della mammella e del colon-retto. Hanno partecipato all'indagine 19 anatomie patologiche per i tumori della mammella e 19 anatomie patologiche per i tumori del colon-retto.

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

Il numero di casi di carcinomi della mammella operati nel 2020 è risultato inferiore del 12,27% (-805 casi) rispetto al 2019. La distribuzione dei tumori della mammella secondo il pT (Tab. 12 e Fig. 10-11), dimostra un aumento significativo ($p=0,013$) di pT2 (tumore >2 cm, ma non >5 cm nella dimensione massima), mentre sono diminuiti i tumori pT1a (tumore di dimensione compresa tra 1mm e 5 mm) ($p=0,015$) e i tumori pT1c (tumore di dimensione >10mm e <20mm) ($p=0,041$). Si è osservata una riduzione percentuale dei casi operati per tutte le categorie pT, con particolare riduzione per i pT1a (-25,25%). Lo stato linfonodale (pN) è rimasto pressoché invariato, mentre permane la variazione numerica (Tab. 13 e Figg. 12-13).

pT	Anno 2019		Anno 2020		2020 vs. 2019	
	N	%	N	%	Δ N	Δ %
pTis	951	14,5%	843	14,6%	-108	-11,36%
pT1a	503	7,7%	376	6,5%	-127	-25,25%
pT1b	1.255	19,1%	1.136	19,7%	-119	-9,48%
pT1c	2.347	35,8%	1.958	34,0%	-389	-16,57%
pT2	1.254	19,1%	1.204	20,9%	-50	-3,99%
pT3	171	2,6%	165	2,9%	-6	-3,51%
pT4	82	1,2%	76	1,3%	-6	-7,32%
Totale	6.563	100,0%	5.758	100,0%	-805	-12,27%

TABELLA 12. Confronto tra il 2019 e il 2020 della distribuzione dello stadio del tumore (pT) nei carcinomi della mammella operati senza terapia neoadiuvante: differenza numerica e percentuale

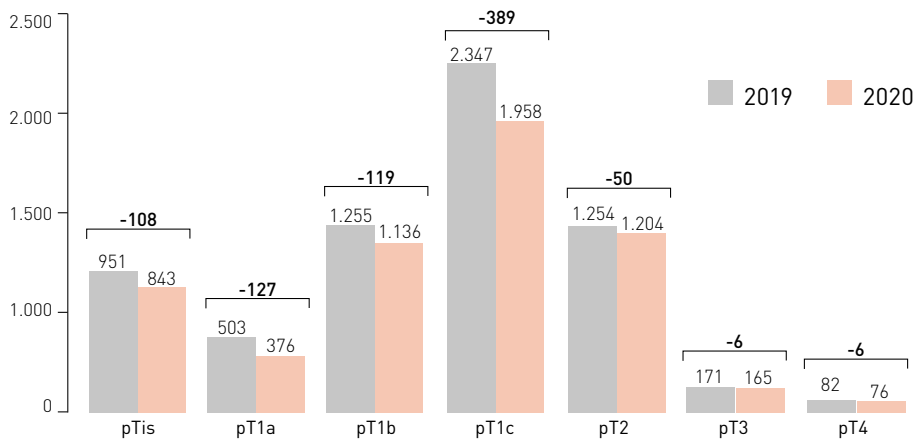


FIGURA 11. Differenza numerica fra tumori della mammella dello stesso stadio pT operati senza terapia neoadiuvante. Anni 2019-2020

2020 vs. 2019 Δ%

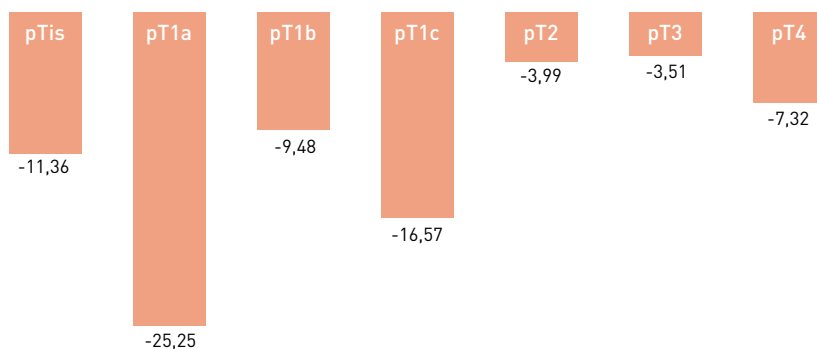


FIGURA 12. Differenza percentuale nei diversi stadi pT di carcinoma della mammella operati senza terapia neoadiuvante nel 2020 verso il 2019

pN	Anno 2019		Anno 2020		2020 vs. 2019	
	N	%	N	%	Δ N	Δ %
pN0	5.127	78,1%	4.505	78,2%	-622	-12,13
pN1a	1.056	16,1%	902	15,7%	-154	-14,58
pN1b	15	0,2%	10	0,2%	-5	-33,33
pN1c	12	0,2%	10	0,2%	-2	-16,67
pN2	203	3,1%	199	3,5%	-4	-1,97
pN3	150	2,3%	132	2,3%	-18	-12,00
Totale	6.563	100,0%	5.758	100,0%	-	-

TABELLA 13. Confronto tra il 2019 e il 2020 della distribuzione dei tumori della mammella operati senza terapia neoadiuvante secondo lo stato linfonodale pN: differenza numerica e percentuale

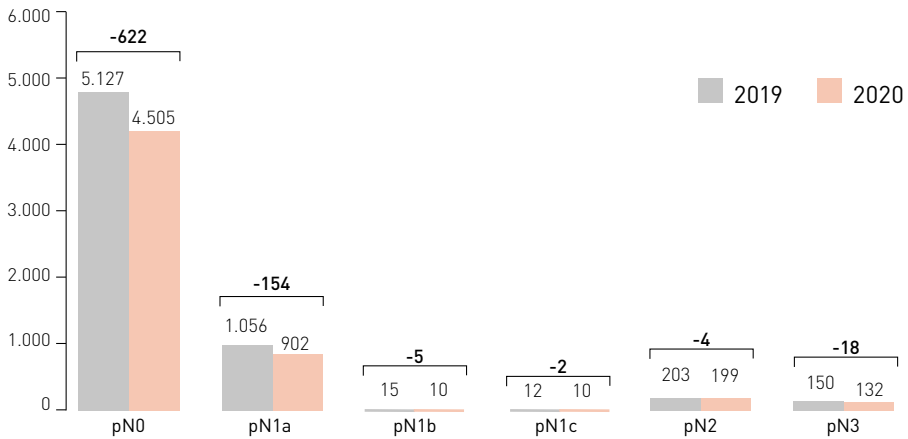


FIGURA 13. Differenza numerica fra tumori della mammella dello stesso stato linfonodale pN operati senza terapia neoadiuvante. Anni 2019-2020

2020 vs. 2019 $\Delta\%$

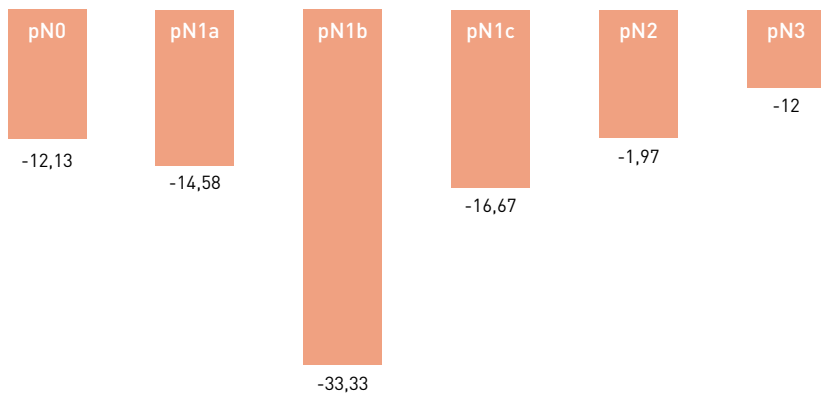


FIGURA 14. Differenza percentuale nei diversi stadi pN di carcinoma della mammella operati senza terapia neoadiuvante nel 2020 verso il 2019

Il numero di casi di carcinomi del colon-retto operati nel 2020 è risultato inferiore del 13,58% (-464 casi) rispetto al 2019. La distribuzione dei tumori del colon-retto secondo il pT (Tab. 14 e Fig. 15-16) ha messo in luce un aumento significativo ($p=0,011$) di pT4a (tumore che perfora il peritoneo), mentre si è osservata una riduzione percentuale dei casi operati per tutti gli stadi, particolarmente alta per i casi pTis (-32,81%). Lo stato linfonodale (pN) è rimasto pressoché invariato, mentre permane la variazione numerica (Tab. 15 e Figg. 17-18).

pT	Anno 2019		Anno 2020		2020 vs. 2019	
	N	%	N	%	Δ N	Δ %
pTis	128	3,7%	86	2,9%	-42	-32,81%
pT1	300	8,8%	282	9,6%	-18	-6%
pT2	488	14,3%	426	14,4%	-62	-12,7%
pT3	1.814	53,1%	1.498	50,7%	-316	-17,42%
pT4a	540	15,8%	537	18,2%	-3	-0,55%
pT4b	146	4,3%	123	4,2%	-23	-1,75%
Totale	3.146	100,0%	2.952	100,0%	-464	-13,58%

TABELLA 14. Confronto tra il 2019 e il 2020 della distribuzione dello stadio del tumore pT nei carcinomi del colon retto operati senza terapia neoadiuvante: differenza numerica e percentuale

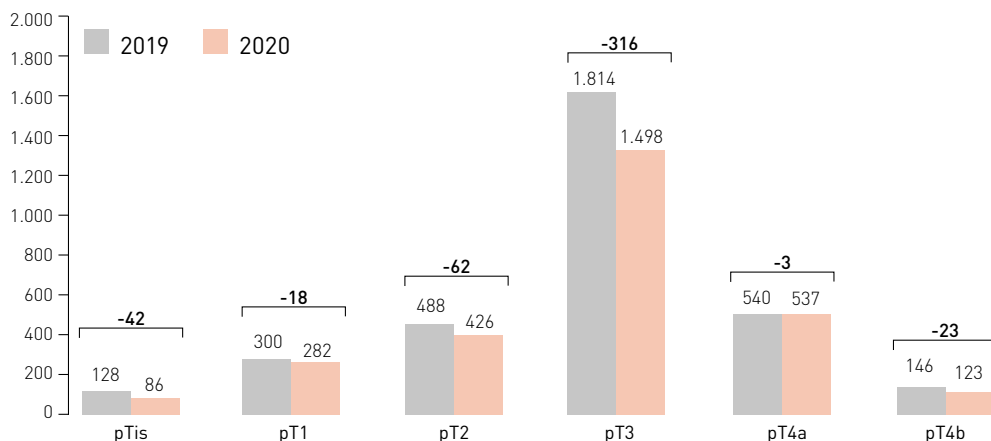


FIGURA 15. Differenza numerica fra tumori del colon-retto dello stesso stadio pT operati senza terapia neoadiuvante. Anni 2019-2020

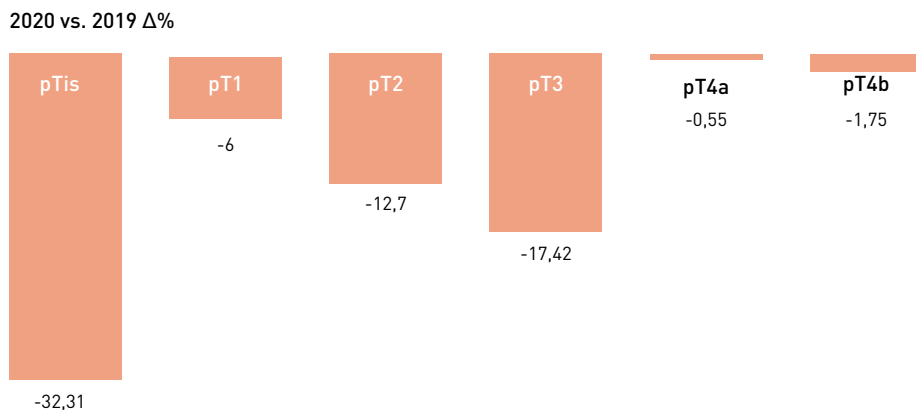


FIGURA 16. Differenza percentuale nei diversi stadi pT dei tumori del colon-retto operati senza terapia neoadiuvante nel 2020 verso il 2019

pN	Anno 2019		Anno 2020		2020 vs. 2019	
	N	%	N	%	Δ N	Δ %
pN0	2.062	60,4%	1.756	59,5%	-306	-13,33%
pN1a	366	10,7%	316	10,7%	-50	-13,66%
pN1b	362	10,6%	326	11%	-36	-9,94%
pN1c	140	4,1%	95	3,2%	-45	-32,14%
pN2	256	7,5%	235	8,0%	-21	-8,2%
pN3	230	6,7%	224	7,6%	-6	-2,61%
Totale	3.146	100,0%	2.952	100,0%	-	-

TABELLA 15. Confronto tra il 2019 e il 2020 della distribuzione dei tumori del colon retto operati senza terapia neoadiuvante secondo lo stato linfonodale (pN): differenza numerica e percentuale

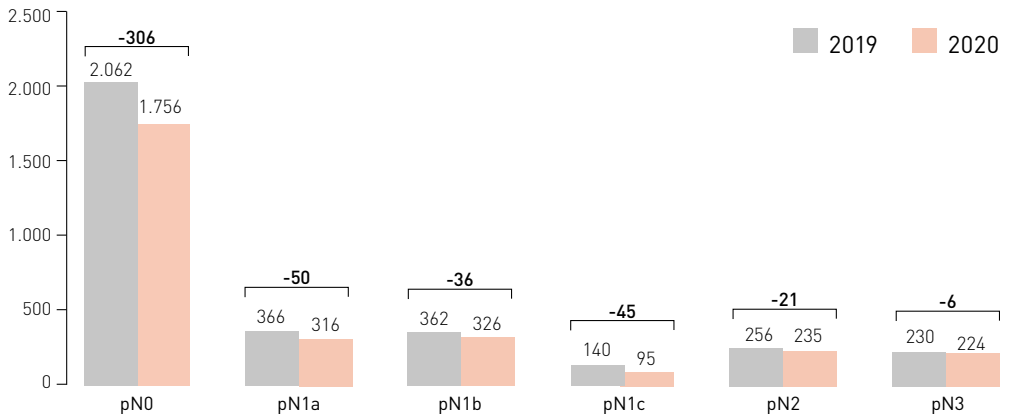


FIGURA 17. Differenza numerica fra tumori del colon-retto dello stesso stadio pN operati senza terapia neoadiuvante. Anni 2019-2020

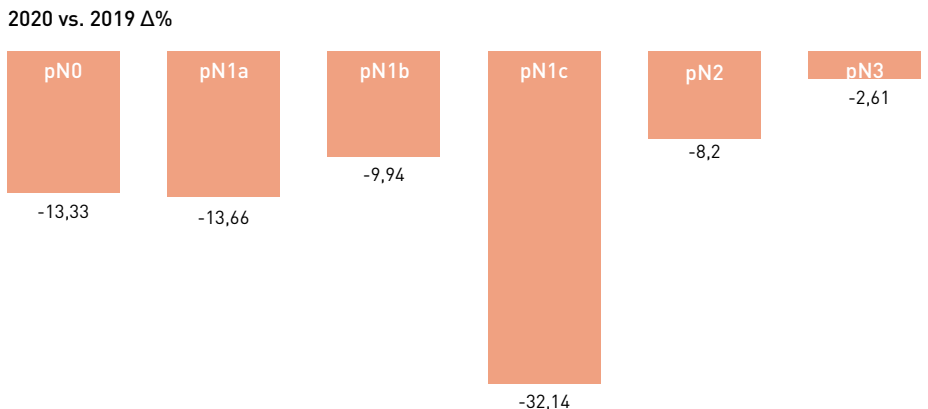


FIGURA 18. Distribuzione % dei tumori del colon-retto operati senza terapia neoadiuvante secondo il pN. Anni 2019-2020

I risultati di questa indagine fanno emergere, in generale e per entrambi i tumori, una diminuzione dei tumori Tis (-11,4% per il tumore della mammella, -32,8% per il tumore del colon), che potrebbe essere conseguenza della temporanea riduzione dell'attività di screening oncologici registrata durante il 2020. Analogamente, si è osservata una diminuzione dei casi trattati con la terapia neoadiuvante. Questi casi risultano diminuiti rispetto al 2019, in maniera trascurabile per la mammella (-27 casi, pari al 2,7%) ma più apprezzabile per il colon-retto (-61 casi, pari al 14,4%). Anche questa riduzione potrebbe essere dovuta ad una ridotta presa in carico dei pazienti oncologici durante il periodo SARS-CoV-2.

In conclusione, i dati presentati indicano nel 2020 una diminuzione del numero di carcinomi operati. Una valutazione più precisa delle variazioni di incidenza dei diversi stadi tumorali, indipendentemente dalla operabilità, sarà possibile non appena i Registri Tumori renderanno disponibili i dati di incidenza tumorale per questo biennio e ciò sarà possibile non prima del 2022.

3 Neoplasie per singole sedi

3.1 Vie aerodigestive superiori (Testa e collo)

Marco C. Merlano¹, Ornella Garrone²

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

² Oncologia Medica, A.O. S.Croce e Carle (Cuneo) – garrone.o@ospedale.cuneo.it

VADS	
Incidenza	Nel 2020, sono state stimate circa 9.900 nuove diagnosi (uomini = 7.300; donne = 2.600). Le stime per il 2021 non sono disponibili
Mortalità	Nel 2020, sono stati stimati 4.100 decessi (uomini = 2.900; donne = 1.200) Le stime per il 2021 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	Incidenza 2010-2014, follow-up 2018: 59% negli uomini, 62% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	72% negli uomini, 76% nelle donne
Prevalenza*	Sono 57.900 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del testa-collo (uomini = 36.100; donne = 21.800)

*Esclusi i tumori della laringe

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

La prevenzione terziaria si basa sulla chirurgia, la radioterapia e la terapia medica

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

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

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

La chemioterapia si basa sul cisplatino, i taxani, il fluorouracile e il cetuximab variamente combinati fra loro. La sopravvivenza mediana in questi casi è di poco superiore ai 10 mesi.

L'immunoterapia, sia da sola che in associazione con chemioterapia, offre risultati superiori in particolare nei pazienti con elevata espressione del PD-L1 nei quali la mediana di sopravvivenza è di circa 15 mesi. La scelta fra immunoterapia sola o combinata con chemioterapia è basata sulle caratteristiche cliniche del paziente (presenza di sintomi importanti, età, comorbilità) e su quelle del tumore (velocità di crescita, espressione di PD-L1). Il dato più importante è però l'osservazione che la curva di sopravvivenza in questi pazienti forma un plateau dopo circa due anni, che si protrae nel tempo facendo sperare che il numero dei lungo sopravvissuti possa restare fra il 30% e il 40%. L'immunoterapia ha dimostrato di essere attiva anche in seconda linea di trattamento, dopo chemioterapia, con la possibilità di indurre una quota di lungo sopravvissuti che, per quanto limitata (10-15% dei casi totali), sembrano mantenersi oltre i tre anni dall'inizio del trattamento.

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

Infine, la tossicità legata all'immunoterapia è risultata minore per incidenza e impatto sulla qualità di vita rispetto a quella legata alla chemioterapia. Va però sottolineato che l'identificazione precoce delle tossicità eventualmente indotte, tutte riconducibili alla comparsa di reazioni autoimmuni, è di fondamentale importanza per evitare danni maggiori.

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

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

3.2 Esofago

Alberto GianLuigi Luporini

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

ESOFAGO	
Incidenza	Nel 2020, sono state stimate circa 2400 nuove diagnosi (uomini = 1.700; donne = 700). Le stime per il 2021 non sono disponibili
Mortalità	Nel 2020, sono stati stimati 1.900 decessi per tumori dell'esofago (uomini = 1.400; donne = 500) Le stime per il 2021 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	13% negli uomini e 22% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	Stima non disponibile
Prevalenza	Sono 7.100 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore dell'esofago (uomini = 5.100; donne = 2.000)

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

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

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

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

Se il trattamento endoscopico rappresenta una valida opzione terapeutica nei tumori limitati a mucosa e sottomucosa (pTis; pT1a-T1b), l'esofagectomia è il trattamento

di scelta nei tumori in stadio iniziale oltre l'early stage (cT1b-T2, N0) e nei pazienti fit per chirurgia, sia nello squamoso che nell'adenocarcinoma.

Nei tumori squamosi, il trattamento concomitante chemioradioterapico neoadiuvante è il trattamento raccomandato negli stadi iniziali e localmente avanzati potenzialmente operabili (cT1b-T2, N+; cT3-T4a, ogni N) e il trattamento chemioradioterapico definitivo è un'opzione appropriata per i pazienti che ottengono risposta completa dopo il trattamento chemioradioterapico, limitando il ruolo della chirurgia in caso di ricaduta locale (chirurgia di salvataggio). Il trattamento chemioradioterapico definitivo si somministra inoltre nei tumori non resecabili (cT4b) ed è il trattamento di prima scelta nel carcinoma squamoso dell'esofago cervicale. Nell'adenocarcinoma, le varie opzioni di trattamento degli stadi iniziali e localmente avanzati potenzialmente aggredibili chirurgicamente (cT1b-T2, N+; cT3-T4a, ogni N) includono il trattamento chemioradioterapico neoadiuvante, il trattamento chemioterapico perioperatorio e la chemioterapia neoadiuvante, ma la resezione chirurgica mantiene la sua centralità nella strategia terapeutica e il trattamento chemioradioterapico definitivo si limita ai tumori non resecabili (cT4b). Dopo l'intervento chirurgico, nell'adenocarcinoma, si raccomanda un trattamento chemioterapico adiuvante diversamente dalla sorveglianza suggerita ai pazienti con tumore squamoso, indipendentemente dal rischio di ricaduta (ogniN). Per entrambi gli istotipi, la chemioterapia è ancor oggi il trattamento di scelta nella malattia in fase avanzata. I recenti e incoraggianti dati disponibili con utilizzo di agenti immunoterapici aprono ad un prossimo loro impiego nel trattamento dei tumori dell'esofago.

Il dato di sopravvivenza a 5 anni del 12% negli uomini e 17% nelle donne colloca il carcinoma dell'esofago tra le neoplasie a prognosi peggiore e per le quali la prevenzione primaria rimane ancor oggi l'arma più importante, in attesa di ottenere migliori risultati mediante una più efficace integrazione delle discipline coinvolte, la disponibilità di nuovi agenti farmacologici e l'incentivo allo sviluppo di studi clinici con disegni terapeutici innovativi.

3.3 Stomaco

Ferdinando De Vita

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

STOMACO	
Incidenza	Nel 2020, sono state stimate circa 14.500 nuove diagnosi (uomini = 8.500; donne = 6.000). Le stime per il 2021 non sono disponibili
Mortalità	Nel 2021, sono stimati 8.500 decessi (uomini = 5.100; donne = 3.400)
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	30% negli uomini e 35% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	53% negli uomini e 59% nelle donne
Prevalenza	Sono 82.400 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore dello stomaco (uomini = 50.300; donne = 32.100)

Il carcinoma gastrico rappresenta una neoplasia aggressiva con una prognosi particolarmente infausta sia per l'elevato tasso di recidive anche dopo chirurgia radicale che per la frequente presentazione in fase avanzata. La sopravvivenza a 5 anni in Europa, pari al 25%, colloca questo tumore tra quelli a peggior prognosi; in Italia, come in altri paesi dell'Europa meridionale, la sopravvivenza a 5 anni è relativamente più elevata (32%). La chirurgia (gastrectomia totale/subtotale) con linfadenectomia D2, rappresenta il trattamento principale ad intento curativo nei pazienti con tumore dello stomaco e della giunzione gastro-esofagea. L'elevato tasso di recidive loco-regionali o a distanza dopo trattamento chirurgico esclusivo, ha portato, nel corso degli anni, a sviluppare un approccio multimodale nella malattia operabile basato sull'impiego preferenziale di una chemioterapia perioperatoria con il regime FLOT che attualmente rappresenta lo schema di riferimento in questo setting. Il trattamento del carcinoma gastrico avanzato è rappresentato dalla chemioterapia (preferita la doppietta con un platino ed il 5-fluorouracile) che ha dimostrato un vantaggio significativo in sopravvivenza globale rispetto alla migliore terapia di supporto (BSC). L'impiego di farmaci a bersaglio molecolare ha, ad oggi, prodotto risultati modesti soprattutto per la spiccata eterogeneità temporo-spaziale evidenziata da questo tumore. Il recettore HER-2 è sicuramente il target molecolare più studiato: espresso in circa il 20% delle neoplasie gastriche, soprattutto prossimali e con istotipo intestinale, rappresenta un fattore predittivo positivo per la terapia con trastuzumab. In questo sottogruppo l'aggiunta del trastuzumab alla chemioterapia ha prodotto un vantaggio statisticamente significativo rispetto alla chemioterapia da sola. Il 40-50% circa dei pazienti in progressione dopo una prima linea di trattamento è eleggibile per una terapia di seconda linea. I migliori risultati in questo setting sono stati ottenuti con l'utilizzo dell'antiangiogenetico ramucirumab: sia in monoterapia che in combinazione con il paclitaxel settimanale, la terapia antiangiogenetica ha mostrato una superiore efficacia rispetto al braccio di controllo in termini di sopravvivenza globale; alla luce di questi risultati, l'impiego del

ramucirumab da solo o in associazione al paclitaxel rappresenta l'opzione terapeutica di riferimento al momento della progressione nei pazienti con performance status 0-1. Promettenti appaiono i risultati preliminari dell'immunoterapia osservati con l'impiego di inibitori del checkpoint immunologico (pembrolizumab e nivolumab) e di una nuova fluoropirimidina orale (trifluridina/tipiracil) in pazienti in progressione dopo più linee di chemioterapia; inoltre recentemente la combinazione della chemioterapia con il nivolumab ha mostrato di migliorare significativamente rispetto alla sola chemioterapia, la sopravvivenza globale dei pazienti trattati in prima linea per malattia metastatica.

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

3.4 Colon e retto

Carmine Pinto

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

COLON-RETTO	
Incidenza	Nel 2020, sono state stimate circa 43.700 nuove diagnosi (uomini = 23.400; donne = 20.300). Le stime per il 2021 non sono disponibili
Mortalità	Nel 2021, sono stimati 21.700 decessi (uomini = 11.500; donne = 10.200)
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	65% negli uomini e 66% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	77% negli uomini e 79% nelle donne
Prevalenza	Sono 513.500 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del colon retto (uomini = 280.300; donne = 233.200)

I tumori del colon-retto si riconducono a stili di vita e familiarità. Fattori di rischio sono rappresentati da eccessivo consumo di carni rosse e di insaccati, farine e zuccheri raffinati, sovrappeso e ridotta attività fisica, fumo ed eccesso di alcool. Fattori di protezione sono rappresentati dal consumo di frutta e verdure, carboidrati non raffinati, vitamina D e calcio e dalla somministrazione di antinfiammatori non steroidei per lungo tempo. Ulteriori condizioni di rischio sono costituite dalla malattia di Crohn e dalla rettocolite ulcerosa. Suscettibilità ereditarie (2-5%) riconducibili a sindromi in

cui sono state identificate mutazioni genetiche sono la poliposi adenomatosa familiare (FAP) e la sindrome di Lynch. La diagnosi viene effettuata con pancoloscopia e biopsia per esame istologico.

La stadiazione richiede l'esecuzione di TC torace-addome-pelvi. Nei tumori del retto medio-basso è necessaria l'esecuzione di RM pelvica. L'introduzione dello screening nazionale per l'identificazione dei precursori e la diagnosi precoce dei tumori del colon-retto mediante la ricerca del sangue occulto nelle feci insieme al progresso dei trattamenti hanno prodotto un significativo miglioramento nelle percentuali di guarigioni e nella sopravvivenza in questa patologia neoplastica. Per i tumori localizzati (stadio I-III) è indicata la chirurgia resettiva per via laparoscopica o laparotomica, cui far seguire negli stadi II ad alto rischio e III una chemioterapia adiuvante a base di fluoropirimidina e oxaliplatino. Per i tumori del retto medio-basso localmente avanzati la chirurgia deve essere preceduta da chemio-radioterapia long course pre-operatoria con fluoropirimidina o in casi selezionati da radioterapia short course pre-operatoria. Alla chirurgia fa seguito una chemioterapia adiuvante con una combinazione a base di fluoropirimidina e oxaliplatino. Nei tumori metastatici (stadio IV) per la scelta della terapia è richiesta la caratterizzazione molecolare del pezzo operatorio o della biopsia al fine di valutare lo stato mutazionale di RAS (KRAS, NRAS) e BRAF. Tumori RAS e BRAF wild type si riscontrano nel 35-40% dei casi. Il trattamento chemioterapico in questo stadio prevede l'impiego in sequenza di più linee di chemioterapia che prevedono una doppietta o una tripletta a base di fluoropirimidina, irinotecan e oxaliplatino in combinazione con un farmaco biologico anti-EGFR quale il cetuximab o il panitumumab (per i pazienti con il test per RAS wild type) o un antiangiogenetico quale il bevacizumab o l'aflibercept (quest'ultimo solo in seconda linea). Nei pazienti fragili può essere indicato l'impiego della sola fluoropirimidina in associazione o meno al bevacizumab. Dalla terza linea di terapia è possibile un trattamento con farmaci orali quali la trifluridina/tipiracil o il regorafenib.

Nei pazienti con tumore metastatico e instabilità dei microsatelliti (H-MSI), che rappresentano circa il 4% di questo setting, è stata evidenziata in prima linea la maggiore efficacia del checkpoint inibitore anti-PD1 pembrolizumab rispetto alla chemioterapia, e risultati promettenti sono stati ottenuti anche con l'anti-PD1 nivolumab in monoterapia ed in combinazione con l'anti-CTL4 ipilimumab (al momento della stesura di questo volume, i farmaci immunoterapici, in questa indicazione, non sono prescrivibili a carico del Servizio Sanitario Nazionale). In pazienti pretrattati con mutazioni di BRAF (circa il 6-9%) è risultata efficace la combinazione dell'anti-BRAF encorafenib con il cetuximab (tale combinazione non è ancora rimborsata dal Servizio Sanitario Nazionale ma è ottenibile nell'ambito di un programma di uso nominale). In pazienti pretrattati viene valutata anche l'amplificazione di HER2. Nei pazienti con test positivo, e cioè immunoistochimica HER2+++ o HER2++ e conferma ISH (circa il 3-4%), il trattamento con trastuzumab e lapatinib si è dimostrato attivo, e recenti risultati positivi sono stati ottenuti con la combinazione pertuzumab e trastuzumab e con l'anticorpo coniugato deruxtecan trastuzumab (nessuno di questi trattamenti anti-HER2 è, al momento della stesura di questo volume, rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale). Nei pazienti con metastasi epatiche (o polmonari) reseccabili o diventate reseccabili dopo chemioterapia è indicata la chirurgia.

3.5 Fegato

Carmine Pinto

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

FEGATO	
Incidenza	Nel 2020, sono state stimate circa 13.000 nuove diagnosi (rapporto U:D 2:1). Le stime per il 2021 non sono disponibili
Mortalità	Le stime per il 2021 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	22% negli uomini e 22% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	40% negli uomini e 39% nelle donne
Prevalenza	Sono 33.800 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del fegato (uomini = 25.300; donne = 8.500)

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

Un impatto positivo sull'incidenza di questa patologia è riportato all'introduzione della vaccinazione anti-HBV e alle terapie antivirali per l'HCV. Un ampio studio epidemiologico nella popolazione con epatite cronica B e C ha evidenziato che l'utilizzo di basse dosi di acido acetilsalicilico era associato a un minor rischio di insorgenza di epatocarcinoma e di mortalità correlata alla patologia epatica. Questo dato richiede però conferma in uno studio clinico randomizzato. Imaging (ecografia, TC e RM), biopsia con esame istologico e dosaggio dell'alfa-fetoproteina nel sangue sono utilizzate nella diagnostica e stadiazione. La definizione del trattamento è correlata all'estensione (in particolare locale) di malattia e allo stato di funzionalità epatica. La Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Classification ha correlato gli stadi di malattia con la modalità di trattamento. Nello stadio iniziale i pazienti con sufficiente parenchima epatico funzionante possono essere sottoposti a trattamento chirurgico che si configura dalla resezione fino al trapianto di fegato. Negli stadi intermedi sono indicati trattamenti ablativi locali con radiofrequenza e di chemio-embolizzazione attraverso catetere arterioso (TACE).

Negli stadi avanzati di malattia i pazienti con buona funzionalità epatica (Child A) possono essere sottoposti a terapia sistemica. Il sorafenib, un inibitore multichinamico, è stato il primo farmaco che si è dimostrato attivo per via sistemica migliorando la sopravvivenza in questa patologia. Il lenvatinib, anch'esso un farmaco multi-tirosin-

chinasi inibitore, è stato confrontato con il sorafenib, mostrando uguale efficacia in termini di sopravvivenza, ma con un differente profilo di tossicità. La combinazione di atezolizumab, un checkpoint inibitore anti-PD-L1 con il bevacizumab, un anticorpo monoclonale anti-VEGF confrontato con il sorafenib ha dimostrato un significativo vantaggio in sopravvivenza (anche se, al momento della stesura di questo volume, tale combinazione non è ancora prescrivibile a carico del Servizio Sanitario Nazionale).

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

3.6 Pancreas

Carmine Pinto

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

PANCREAS	
Incidenza	Nel 2020, sono state stimate circa 14.300 nuove diagnosi (uomini = 6.900; donne = 7.400). Le stime per il 2021 non sono disponibili
Mortalità	Nel 2021, sono stimati 12.900 decessi (uomini = 6.300; donne = 6.600)
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	11% negli uomini e 12% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	31% negli uomini e 28% nelle donne
Prevalenza	Sono 21.200 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del pancreas (uomini = 11.000; donne = 10.100)

Il fumo di sigaretta è il fattore di rischio maggiormente associato alla probabilità di sviluppare un carcinoma pancreatico. Altri fattori di rischio sono rappresentati dall'obesità, dalla ridotta attività fisica, dall'elevato consumo di alcol e di grassi saturi, e dalla scarsa assunzione di verdure e frutta fresca. Tra le patologie d'organo sono considerate condizioni di rischio la pancreatite cronica, il diabete mellito e la pregressa gastrectomia. Una storia familiare viene rilevata fino al 10% dei pazienti ed

in alcuni casi rientra nel contesto di sindromi quali la sindrome di Peutz-Jeghers, la sindrome familiare con nevi atipici multipli e melanoma, la mutazione germline del gene BRCA2, la pancreatite ereditaria e la sindrome di Lynch. La presenza di varianti dei loci genomici dei gruppi sanguigni AB0 (in particolare nei gruppi non 0) è stata correlata ad una maggiore tendenza a sviluppare tumori pancreatici. La valutazione diagnostica e di stadiazione può richiedere l'esecuzione di eco-endoscopia, TC e RM, completati da prelievo biotipico mirato; indicativa risulta la valutazione dei livelli del CA19.9 nel sangue. Meno del 20% dei pazienti è candidabile a una chirurgia con intento "curativo", con una sopravvivenza a 5 anni di circa il 20%.

Nei pazienti sottoposti a chirurgia la chemioterapia adiuvante con 5-fluorouracile/acido folinico o gemcitabina migliora la sopravvivenza globale rispetto alla sola chirurgia. Nel trattamento adiuvante la gemcitabina presenta gli stessi risultati in sopravvivenza globale del 5-fluorouracile/acido folinico. Il regime gemcitabina/capecitabina confrontato con la sola gemcitabina ha evidenziato un vantaggio in sopravvivenza anche se con limiti metodologici e di follow up dello studio. Un vantaggio in terapia adiuvante, sia in sopravvivenza libera da malattia che in sopravvivenza globale, è stato riportato per il regime a 3 farmaci contenente 5-fluorouracile/acido folinico, oxaliplatino e irinotecan (FOLFIRINOX) quando confrontato con la sola gemcitabina, presentando tuttavia questo regime una maggiore tossicità. Il regime nab-paclitaxel/gemcitabina in confronto con la sola gemcitabina nella terapia adiuvante del carcinoma del pancreas non ha raggiunto l'end point primario dello studio in sopravvivenza libera da malattia; un più lungo follow up potrà meglio definire il ruolo di questa combinazione in adiuvante. L'efficacia della radio-chemioterapia post-operatoria appare limitata ai pazienti con chirurgia non radicale. Nella malattia localmente avanzata la chemioterapia o la chemioradioterapia possono essere seguite da chirurgia per i casi che raggiungono l'operabilità, e anche da chemioterapia e chemioradioterapia postchirurgica; i regimi di chemioterapia maggiormente impiegati sono il FOLFIRINOX e l'associazione nab-paclitaxel/gemcitabina.

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

3.7 Colecisti e vie biliari

Francesco Pantano¹, Michele Iuliani², Sonia Simonetti³, Giuseppe Tonini⁴

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

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

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

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

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

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

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

Una resezione completa con margini negativi rimane l'unico potenziale trattamento curativo per i pazienti con patologia approccioabile con intervento chirurgico. Il tipo di procedura chirurgica per un tumore trattabile chirurgicamente si basa sulla sua posizione anatomica all'interno del tratto biliare.

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

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

Tuttavia, la maggior parte dei pazienti con tumore delle vie biliari si presenta alla diagnosi con malattia localmente avanzata o metastatica e, anche dopo una resezione radicale e potenzialmente curativa, la recidiva si manifesta in circa il 60% dei casi, prevalentemente nei primi due anni dall'intervento chirurgico. Il tumore risponde poco alla radioterapia e la chemioterapia rappresenta il principale approccio terapeutico efficace nei pazienti non resecabili o con recidiva di malattia. Gemcitabina e fluorpirimidine hanno dei tassi di risposta relativamente modesti (<30%) con un beneficio marginale in termini di sopravvivenza. La chemioterapia di associazione del cisplatino alla gemcitabina ha un significativo vantaggio in termini di maggiori risposte e maggior sopravvivenza rispetto alla sola gemcitabina. I dati riguardanti i trattamenti di combinazione in II linea sono ancora parziali e, pertanto, non è ancora ben definito il tipo di schema terapeutico più appropriato in questo setting. Globalmente, i benefici della chemioterapia restano marginali.

Per questa ragione molta attenzione è stata dedicata in questi anni alla caratterizzazione molecolare della malattia che ha permesso di identificare alterazioni potenzialmente bersaglio di farmaci specifici. In particolare, nel CCA intraepatico i risultati più promettenti derivano da inibitori specifici di FGFR2 e IDH1 che hanno mostrato un alto tasso di risposta in pazienti con mutazioni a carico di questi due geni. Dato l'elevato grado di instabilità dei microsatelliti in alcuni pazienti con neoplasia delle vie biliari, recentemente l'approccio immunoterapico è stato preso in considerazione come potenziale nuovo trattamento mostrando elevati tassi di risposta.

3.8 Polmone

Giuseppe Altavilla¹, Massimo Di Maio²

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

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

POLMONE	
Incidenza	Nel 2020, sono state stimate circa 41.000 nuove diagnosi (uomini = 27.550; donne = 13.300). È la seconda neoplasia più frequente negli uomini (15%) e la terza nelle donne (6%). Le stime per il 2021 non sono disponibili
Mortalità	Nel 2021, sono stimati 34.000 decessi per tumori del polmone (uomini = 23.100; donne = 10.900)
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	16% negli uomini e 23% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	37% negli uomini e 44% nelle donne
Prevalenza	Sono 117.800 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del polmone (uomini = 77.200; donne = 40.600)

L'elevata incidenza di tumore del polmone, sia negli uomini che nelle donne, e le statistiche di mortalità legata a questo tumore, impongono di non dimenticare mai l'importanza della prevenzione primaria, e in particolare della lotta al fumo, princi-

pale fattore di rischio. La maggior parte dei casi di tumore del polmone corrisponde all'istologia non a piccole cellule (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), mentre il microcitoma polmonare (tumore a piccole cellule, SCLC) rappresenta la minoranza dei casi.

Ad oggi, una percentuale limitata dei casi di NSCLC viene diagnosticata in stadio iniziale (nel quale i pazienti sono potenzialmente candidati all'intervento chirurgico, eventualmente seguito da chemioterapia allo scopo di ridurre il rischio di recidiva) o in stadio localmente avanzato (nel quale il trattamento si basa sull'impiego di chemioterapia, radioterapia ed eventualmente, al loro completamento, immunoterapia).

La strategia terapeutica nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato è profondamente cambiata negli ultimi anni. Fino a circa 10 anni fa, la chemioterapia rappresentava l'unica opzione disponibile, caratterizzata peraltro da un'efficacia limitata. Negli ultimi anni, le 2 importanti "rivoluzioni" terapeutiche a cui abbiamo assistito in oncologia medica (i farmaci a bersaglio molecolare prima, e l'immunoterapia poi) hanno conquistato un ruolo importante nel trattamento di questi pazienti. Alcuni farmaci a bersaglio molecolare (*in primis* gli inibitori dell'Epidermal Growth Factor Receptor [EGFR] e poi farmaci diretti contro altre alterazioni molecolari) hanno dimostrato di essere superiori alla chemioterapia come trattamento di prima scelta, limitatamente ai casi in cui il tumore presenta quelle specifiche alterazioni molecolari. Le analisi molecolari, mirate proprio a identificare tali alterazioni sul tessuto tumorale, rappresentano quindi una parte fondamentale della diagnosi, che precede necessariamente la scelta del trattamento migliore per ciascun paziente. Nei prossimi anni, assisteremo plausibilmente alla prosecuzione della suddetta "rivoluzione" terapeutica, con la disponibilità di nuovi farmaci a bersaglio molecolare, che non solo aumenteranno le possibilità terapeutiche da usare in sequenza dopo il fallimento di quelli già oggi disponibili, ma che in alcuni casi consentiranno un trattamento "mirato" in presenza di alterazioni molecolari per le quali finora non erano disponibili farmaci target nella pratica clinica.

L'immunoterapia si è prima affermata (circa 5 anni fa) come trattamento efficace nei pazienti che già avevano fallito la chemioterapia, e successivamente si è dimostrata superiore alla chemioterapia come trattamento di prima scelta, nei casi caratterizzati da espressione elevata del marcatore PD-L1. Infine, negli ultimi anni, importanti risultati sono stati ottenuti con la combinazione di chemio e immunoterapia, anche nei casi caratterizzati da bassa o assente espressione di PD-L1.

È ipotizzabile che nei prossimi anni, sulla base di una serie di sperimentazioni cliniche recentemente condotte o ancora in corso, i farmaci innovativi (terapie a bersaglio e immunoterapia) guadagneranno un ruolo importante anche nel trattamento degli stadi precoci, impiegati prima dell'intervento chirurgico oppure dopo la chirurgia, allo scopo di ridurre i rischi di recidiva di malattia e auspicabilmente aumentare le possibilità di guarigione. Un discorso a parte merita il SCLC, tumore caratterizzato da comportamento biologico e clinico estremamente aggressivo, anch'esso associato al fumo, come la maggior parte dei tumori non a piccole cellule. Per decenni, non si è registrato nessun progresso nel trattamento di questo tipo di tumore, essendo l'unica opzione farmacologica efficace la chemioterapia contenente platino. Del tutto recentemente, interessanti risultati sono stati ottenuti con l'aggiunta dell'immunoterapia alla chemioterapia contenente platino, sebbene sia ancora limitata la possibilità di ottenere un controllo duraturo di malattia.

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

3.9 Melanomi

Paolo A. Ascierto

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

MELANOMI	
Incidenza	Nel 2020, sono state stimate circa 14.900 nuove diagnosi di melanoma della cute (uomini = 8.100; donne = 6.700). Le stime per il 2021 non sono disponibili
Mortalità	Le stime per il 2021 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	88% negli uomini e 91% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	91% negli uomini e 93% nelle donne
Prevalenza	Sono 169.900 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di melanoma della cute (uomini = 80.100; donne = 89.800)

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

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

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

Con l'avvento dei nuovi agenti immunoterapici (ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab) e target (quali il vemurafenib, il dabrafenib, il trametinib, il cobimetinib, l'encorafenib ed il binimetinib) l'approccio al paziente con melanoma avanzato è cambiato radicalmente. Il primo step nel trattamento di un paziente con melanoma metastatico è la valutazione dello status mutazionale. Il 40-50% dei melanomi cutanei ha una mutazione in V600 del gene BRAF. Tale mutazione identifica quei pazienti che possono beneficiare del trattamento con la combinazione di dabrafenib/trametinib, vemurafenib/cobimetinib oppure encorafenib/binimetinib che sono in grado di prolungare la progression free survival (PFS) e la sopravvivenza totale (OS) di questi pazienti. Altre mutazioni importanti da un punto di vista terapeutico sono quelle del gene NRAS (presente nel 10-15% dei melanomi cutanei) e del gene cKIT (tipica nei melanomi acro-lentiginosi e delle mucose con una frequenza di circa l'1-2%). Entrambe risultano sensibili ad agenti target quali gli inibitori di MEK (nei mutati in NRAS) e quelli di cKIT. In Italia, imatinib (un inibitore di cKIT) è stato approvato in legge 648 (Determina Aifa del 5 luglio 2017) per i melanomi metastatici inoperabili con c-KIT mutato (esone 11 e 13), non trattabili o in progressione a immunoterapia.

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

L'EMA ha approvato l'uso della combinazione ipilimumab/nivolumab (11 maggio 2016) per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico). Questa approvazione è scaturita dai risultati ottenuti nello studio CheckMate 067, dove la combinazione ipilimumab/nivolumab ha mostrato una sopravvivenza melanoma-specifica a 6.5 anni del 56% dei pazienti trattati. Inoltre, recentemente sono stati riportati i risultati di uno studio di fase II con la combinazione di ipilimumab/nivolumab nei pazienti con metastasi cerebrali asintomatiche. In considerazione della percentuale di risposte intracraniche ottenute (57%), concordanti con eguale attività extracranica, e dell'81% dei pazienti trattati ancora vivi a 1 anno, a livello internazionale si ritiene che la combinazione di ipilimumab/nivolumab, anche se in assenza di un confronto diretto, sia la prima opzione di trattamento per i pazienti con metastasi cerebrali asintomatiche. In Italia la combinazione ipilimumab/nivolumab è al momento in fascia C del prontuario terapeutico e non rimborsata dal SSN. Recentemente all'ASCO 2021 sono stati riportati i dati dello studio RELATIVITY (Lipson et al ASCO 2021), nella prima linea dei pazienti con melanoma metastatico, che ha mostrato una superiorità in termini di PFS della combinazione di nivolumab + relatlimab (un anti-LAG-3) rispetto alla monoterapia con nivolumab (10,1 mesi rispetto 4,6 mesi; HR = 0,75; p=0,0055). È possibile che nel prossimo futuro questo trattamento possa essere autorizzato dalle agenzie regolatorie internazionali.

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

L'interferone è oramai non più considerato come standard nel trattamento adiuvante. Recentemente sono stati riportati dati positivi in uno studio di fase III nel trattamento adiuvante degli stadi IIB-C con pembrolizumab in confronto a placebo; nel prossimo futuro, le agenzie regolatorie potrebbero approvare tale trattamento negli stadi precoci. Invece, in considerazione dei recenti risultati positivi ottenuti negli studi

di fase III, il trattamento con dabrafenib/trametinib nei pazienti BRAF mutati, oppure nivolumab o pembrolizumab indipendentemente dallo status mutazionale, rappresenta lo standard di trattamento nei pazienti con stadio III o IV resecato (in questo caso trova indicazione il solo nivolumab).

Il ruolo della chemioterapia è stato stravolto dall'avvento di questi nuovi farmaci. Infatti, al momento la chemioterapia trova indicazione nei casi in cui l'immunoterapia e la target therapy sono risultate inefficaci. Nei melanomi oculari non sono presenti le classiche mutazioni in BRAF e NRAS, ma altre mutazioni tipiche dei geni GNAQ e GNA11 (per le quali al momento non esiste nessun trattamento specifico). In qualche caso è stata riscontrata la mutazione di cKIT.

Anche nei melanomi oculari il trattamento di prima linea con anti-PD-1 (nivolumab e pembrolizumab) e in seconda linea con ipilimumab rappresenta il trattamento di scelta. Anche in questo caso la chemioterapia (fotemustina, dacarbazina) può essere utilizzata in caso di fallimento dell'immunoterapia. Tuttavia recentemente (Piperno-Neumann S. et al AACR 2021) lo studio di fase 3 IMCgp100, che ha paragonato il trattamento con tebentafusp alla best investigator choice (dacarbazina/ipilimumab/pembrolizumab), ha evidenziato una netta superiorità in termini di sopravvivenza di tebentafusp con una riduzione del rischio di morte del 49%. Tale risultato, in un prossimo futuro, potrebbe cambiare lo standard di trattamento per tali pazienti ponendo il tebentafusp come la prima opzione terapeutica. Tebentafusp è una proteina bispecifica costituita dal recettore solubile delle cellule T specifico per la gp100 fusa con il dominio immuno-effettore anti-CD3.

3.10 Mesoteliomi

Paolo Bironzo¹, Federica Grosso²

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

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

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

Il mesotelioma rappresenta la più frequente neoplasia maligna primitiva del mesotelio. Può originare dalla pleura, dal peritoneo, dal pericardio, o dalla tunica vaginale del testicolo. Il principale fattore di rischio per il mesotelioma, in particolare quello

ad origine pleurica, è rappresentato dall'esposizione all'asbesto (90% dei casi), sia essa professionale, ambientale o familiare. Più rari sono i casi correlati ad esposizione a radiazioni ionizzanti, Thorotrast, o quelli eredo-familiari. Per la sua natura di malattia professionale, è attivo un sistema nazionale di sorveglianza con segnalazione obbligatoria. Tali dati confluiscono nel Registro Nazionale Mesoteliomi (ReNaM).

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

Il trattamento standard è rappresentato dalla chemioterapia con un derivato del platino in associazione a pemetrexed; recenti evidenze suggeriscono l'efficacia della combinazione di nivolumab (inibitore di PD-1) ed ipilimumab (inibitore di CTLA-4), specie nelle istologie bifasica e sarcomatoide. La chirurgia ha un ruolo quasi sempre palliativo (es. pleurodesi) seppure, in casi selezionati, essa possa avere intento curativo nell'ambito di programmi multimodali di trattamento che comprendano anche chemioterapia con o senza radioterapia. Il trattamento di seconda linea può avvalersi di chemioterapia (gemcitabina o vinorelbina, rechallenge con schemi basati su pemetrexed) sebbene in assenza di studi prospettici randomizzati che dimostrino un vantaggio di sopravvivenza rispetto alla terapia di supporto. Uno studio di fase 3 di pembrolizumab (inibitore di PD-1) rispetto a chemioterapia ha fallito nel dimostrare un vantaggio in termini di intervallo libero da progressione (PFS) rispetto a chemioterapia in pazienti pre-trattati con chemioterapia standard. Recentemente uno studio di fase 2 ha dimostrato un incremento di sopravvivenza dall'aggiunta di ramucirumab (anticorpo monoclonale diretto contro il vascular endothelial growth factor receptor) a gemcitabina rispetto alla sola gemcitabina in seconda linea. Infine, uno studio randomizzato di fase 3 ha dimostrato un incremento di sopravvivenza e PFS con nivolumab rispetto a placebo in pazienti pre-trattati con almeno 1 linea di terapia (più del 50% almeno 2 linee). Al momento della stesura di questo volume, nessun inibitore dei checkpoint immunitari è approvato e rimborsato in Italia per il trattamento del mesotelioma.

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

3.11 Sarcomi dei tessuti molli

Alessandro Comandone¹, Antonella Boglione²

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

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

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

I sarcomi dei Tessuti Molli (STM) sono tumori rari con un'incidenza stimata di 5 casi/100.000 abitanti/anno, e rappresentano l'1% dei tumori dell'adulto. In Italia nel 2021 sono attesi circa 2.300 nuovi casi (1.400 tra gli uomini e poco più di 900 nelle donne). La sopravvivenza a 5 anni comprendente tutti gli stadi di malattia è del 55%. In Italia sono 28.800 le persone che vivono dopo aver manifestato un STM (17.000 uomini e 11.800 donne). Sono tumori distribuiti lungo tutto l'arco della vita, ma si riconoscono tre picchi principali: età infantile con istotipi pediatrici specifici, età giovane adulta (18-30 anni); età anziana (>65 anni).

Anche anatomicamente sono ubiquitari, ma maggiormente presenti nelle aree a maggiore componente di tessuti mesenchimali: arti e cingoli (18% arti superiori, 46% arti inferiori), retroperitoneo (13%) e visceri (15%), tronco superficiale (8%), distretto ORL (5%). Tra i sarcomi viscerali un capitolo a parte è rappresentato dai sarcomi uterini suddivisi in leiomiomasarcoma, sarcoma dello stroma endometriale, sarcoma indifferenziato e adenosarcoma. I sottotipi istologici sono più di 80 (WHO 2020) identificati ancora oggi sulla base della presunta origine tessutale, ma l'integrazione tra diagnosi morfologica, immunohistochimica e molecolare riveste sempre maggiore importanza. Resta altrettanto fondamentale l'identificazione del grado di malignità della neoplasia (Grading) che permette di distinguere i sarcomi in basso, intermedio e alto grado. Purtroppo la discrepanza in diagnosi tra differenti anatomopatologi può raggiungere il 20-30%. Questo sottolinea l'importanza di creare dei centri di riferimento per la revisione dei preparati istologici.

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

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

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

Mentre la diagnosi precoce è di fondamentale importanza, non vi sono indicazioni a campagne di screening sia per la rarità della malattia, che per l'ubiquitarità anatomica della localizzazione del sarcoma. I pazienti con STM vanno indirizzati a Centri di riferimento per un dimostrato migliore risultato dei trattamenti sia come controllo locale della malattia che come sopravvivenza.

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

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

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

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

Follow up: non abbiamo dati certi sul beneficio del follow up postchirurgico, in genere si personalizza sulla base del grado di malignità del tumore. Vanno sempre studiate l'area operata e il torace per l'alta incidenza di metastasi polmonari.

Malattia metastatica: nel 50% dei casi la malattia si presenta o diventa metastatica. Il polmone è la sede principale di ricaduta. Se operabili radicalmente le metastasi polmonari vanno rimosse chirurgicamente. In caso di malattia non operabile o extrapolmonare si interviene con la terapia medica.

La polichemioterapia permette un più alto numero di risposte obiettive, ma non migliora la sopravvivenza. I farmaci attivi sono antracicline, ifosfamide, dacarbazina, trabectedina, gemcitabina, eribulina e unico farmaco a target molecolare il pazopanib. Non vi sono evidenze di attività di farmaci ad azione immunologica come i check point inibitori. La terapia di supporto concomitante alla chemioterapia va sempre con-

siderata per ridurre gli effetti collaterali. La sopravvivenza mediana con malattia metastatica è di circa 12 mesi.

Nell'ultimo decennio si è profilata la possibilità di una terapia basata sull'istotipo, partendo dall'evidenza che alcune forme di sarcoma sono più sensibili a farmaci diversi dalle antracicline.

Alcuni esempi sono: imatinib nel dermatofibrosarcoma protuberans, paclitaxel negli angiosarcomi, docetaxel+gemcitabina nel leiomiomasarcoma uterino, dacarbazina nel tumore fibroso solitario, ifosfamide + etoposide nel MPNST.

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

3.12 Mammella

Stefania Gori¹, Federica Miglietta², Alessandra Modena³

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

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

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

MAMMELLA	
Incidenza	Nel 2020, sono state stimate circa 55.000 nuove diagnosi nelle donne. Le stime per il 2021 non sono disponibili
Mortalità	Nel 2021, sono stimati 12.500 decessi
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	88%
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	91%
Prevalenza	Sono 834.200 le donne viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore della mammella

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

Malattia in stadio iniziale

Grazie allo screening e alla maggior consapevolezza delle donne, la maggior parte dei tumori maligni mammari è diagnosticata in fase iniziale quando il trattamento chirurgico può essere più spesso conservativo e la terapia adottata più efficace, permettendo di ottenere sopravvivenze a 5 anni molto elevate. Il trattamento loco-regionale standard delle forme iniziali è costituito dalla chirurgia conservativa associata a radioterapia o dalla mastectomia. Dopo la chirurgia, viene generalmente proposto un

trattamento sistemico adiuvante (ormonoterapia, poli-chemioterapia, terapia a bersaglio molecolare), il cui ruolo è ampiamente consolidato in funzione della significativa riduzione del rischio di recidiva e di morte ad esso associata. Esso viene preso in considerazione valutando nella singola paziente il rischio di ripresa della malattia in base allo stadio, alle caratteristiche biologiche del tumore e valutando l'entità del beneficio prevedibile rispetto alle eventuali tossicità della terapia, alle preferenze della paziente, alla presenza di eventuali comorbidità e all'aspettativa di vita. Nelle pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale HER2-positivo, operato, ad alto rischio di recidiva (linfonodi ascellari positivi o recettori ormonali negativi), è oggi disponibile, in associazione alla terapia adiuvante standard con chemioterapia associata a trastuzumab, l'anticorpo monoclonale anti-HER2 pertuzumab.

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

Malattia metastatica

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

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

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

Nei **tumori HER2-positivi**, il doppio blocco anti-HER2 (trastuzumab e pertuzumab) associato a docetaxel in prima linea ha riportato PFS e SG superiori (sia da un punto di vista statistico che clinico) rispetto a trastuzumab e docetaxel (PFS: 18,5 vs 12,4 mesi; SG: 56,5 vs 40,8 mesi). Inoltre, in Italia è approvato e rimborsato TDM1 in

pazienti andate incontro a recidiva precoce (durante o entro 6 mesi dal termine del trattamento adiuvante con trastuzumab) oppure, come 2a linea, in pazienti in progressione dopo trattamento a base di chemioterapia+trastuzumab+pertuzumab.

Nei tumori metastatici triplo-negativi, nei casi di malattia aggressiva (cioè con breve intervallo libero da malattia oppure in presenza di crisi viscerale) e nelle pazienti con tumore mammario ormonosensibile che non rispondano più alla terapia ormonale, la chemioterapia rimane il gold standard.

Più recentemente, **nel fenotipo “triplo-negativo”** l’immunoterapia (atezolizumab) aggiunta alla chemioterapia (nab-paclitaxel) in prima linea ha dimostrato di incrementare non solo la PFS (7,5 vs 5 mesi) ma anche la SG rispetto alla sola chemioterapia nelle pazienti con tumori PD-L1-positivi (SG: 25 vs 15 mesi) e tale trattamento è attualmente prescrivibile in regime di rimborsabilità da parte del SSN.

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

3.13 Utero (corpo)

Domenica Lorusso

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

ENDOMETRIO	
Incidenza	Nel 2020, sono stati stimati 8.300 nuovi casi (poco meno del 5% di tutti i tumori femminili, è la terza neoplasia più frequente nelle donne nella fascia di età 50-69 anni). Le stime per il 2021 non sono disponibili
Mortalità	Nel 2021 sono stimati 3.100 decessi
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	79%
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	86%
Prevalenza	Sono 122.600 le donne che vivono in Italia dopo una diagnosi di tumore del corpo dell’utero

Il carcinoma endometriale è tra i più frequenti tumori femminili. I principali fattori di rischio delle forme endometrioidi legate all’iperestrogenismo (tipo 1) sono rappresentati da nulliparità, menopausa tardiva, obesità, diabete, ipertensione e terapia ormonale sostitutiva a base di estrogeni non adeguatamente controbilanciata dal progestinico. Le neoplasie estrogeno-indipendenti (tipo 2) si associano invece a pregressa radioterapia pelvica o pregresso uso del tamoxifene. Il sintomo d’esordio della malattia è rappresentato dal sanguinamento uterino anomalo. La precocità del sintomo fa in modo che il 70% dei tumori endometriali sia diagnosticato quando la lesione è ancora confinata all’utero.

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

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

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

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

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

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

è rappresentato dalla combinazione di carboplatino-paclitaxel. Nelle pazienti in progressione alla prima linea non esiste uno standard di seconda linea definito: i farmaci più attivi sono rappresentati da doxorubicina e dal paclitaxel settimanale con percentuali di risposte intorno al 15-20% e mediane di sopravvivenza libera da progressione di circa 4 mesi. L'ormonoterapia con progestinici o inibitori dell'aromatasi rappresenta il trattamento di scelta nelle pazienti con tumori di grado 1 ad andamento clinico lento. In Europa è stata approvata la prima immunoterapia nel trattamento del carcinoma dell'endometrio: l'anti PD-1 dostarlimab è stato approvato nelle pazienti con tumori MSI mutati che non abbiano ricevuto più di 2 precedenti linee di chemioterapia. La combinazione dell'inibitore orale delle tirosin chinasi lenvatinib e dell'anti PD-1 pembrolizumab ha recentemente dimostrato di aumentare la PFS e l'OS rispetto alla chemioterapia nel trattamento di seconda linea dopo platino dei tumori dell'endometrio senza MSI; se ne aspetta a breve l'approvazione EMA.

3.14 Ovaio

Sandro Pignata¹, Sabrina Chiara Cecere²

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

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

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

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

Tra le condizioni di rischio maggiormente correlate allo sviluppo del cancro ova-

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

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

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

L'elevata eterogeneità biologica di questo tumore ha tuttavia ritardato, di molti anni, rispetto alle altre neoplasie, l'introduzione di farmaci a bersaglio molecolare. Fino a meno di dieci anni fa la chemioterapia ha rappresentato l'unica opzione terapeutica per le pazienti affette da tumore ovarico. Oggi, negli stadi avanzati, sia nella prima linea di trattamento, che nella recidiva di malattia sono disponibili farmaci "targeted" utilizzati in associazione alla chemioterapia e/o come mantenimento: il bevacizumab (anticorpo monoclonale che interferisce con la neo-angiogenesi tumorale) e gli inibito-

ri dell'enzima *Poly ADP-ribose polymerase* o *PARP inibitori* (olaparib e niraparib per I e II linea e rucaparib in II linea). Di recente, anche la combinazione di bevacizumab ed olaparib ha dimostrato di essere efficace nel prolungare la sopravvivenza libera da progressione di malattia, ottenendo l'approvazione come trattamento di mantenimento nelle pazienti responsive ad una chemioterapia di prima linea in particolari sottogruppi di donne con tumori caratterizzati da un deficit dei meccanismi di riparo del DNA o con mutazione dei geni BRCA1 o BRCA2. La terapia di mantenimento con gli inibitori di PARP, infatti, sembra essere particolarmente efficace nelle pazienti con questo profilo molecolare al punto da ritardare la recidiva di oltre 3 anni (in I linea) e di prolungare la sopravvivenza globale (nelle linee successive). Alla luce di questi importanti risultati, si sottolinea l'importanza dell'esecuzione del test BRCA al momento della diagnosi.

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

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

3.15 Prostata

Giuseppe Tonini¹, Francesco Pantano², Michele Iuliani³, Sonia Simonetti⁴, Daniele Santini⁵

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

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

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

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

⁵Oncologia Medica ed Oncologia Traslazionale, Università Campus Bio-Medico di Roma - d.santini@unicampus.it

PROSTATA	
Incidenza	Nel 2020, sono state stimate circa 36.000 nuove diagnosi. Le neoplasie prostatiche sono le più frequenti nell'uomo (19% di tutti i tumori maschili). Le stime per il 2021 non sono disponibili
Mortalità	Nel 2021, sono stimati 7.200 decessi per tumori della prostata
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	91%
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	94%
Prevalenza	Sono 564.000 gli uomini viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore della prostata

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

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

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

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

Per i pazienti in progressione dopo deprivazione androgenica, le strategie terapeutiche attualmente disponibili comprendono l'ADT di seconda linea o la chemioterapia con docetaxel o con cabazitaxel, nei pazienti che sviluppano resistenza al docetaxel. Negli ultimi anni sono stati approvati, in seconda linea, due nuovi inibitori androgenici, abiraterone acetato e enzalutamide, nel trattamento del carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (mCRPC) dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel. Inoltre, i risultati di alcuni studi recenti hanno evidenziato l'efficacia dei farmaci ormonali di nuova generazione, in termini di sopravvivenza e di aumento del tempo alla progressione, anche in pazienti non metastatici e nei pazienti con malattia ormonosensibile.

Tra gli antiandrogeni di nuova generazione troviamo anche apalutamide che ha ottenuto recentemente l'approvazione in Italia nel trattamento del mCRPC non metastatico, ad alto rischio di sviluppo di metastasi e nei pazienti con carcinoma prostatico metastatico sensibile agli ormoni in combinazione con ADT. Nel 2020 sulla base dei risultati di uno studio da fase III, l'AIFA ha approvato l'utilizzo di darolutamide, inibitore orale del recettore degli androgeni, nei pazienti con malattia non metastatica resistente alla castrazione ad alto rischio di sviluppare metastasi. Una nuova terapia target con radionuclide lutezio (lutetium-177 (177LU)-PSMA-617) ha mostrato recentemente un'efficacia clinica promettente e una bassa tossicità in pazienti affetti da mCRPC, con poche ulteriori opzioni terapeutiche. In particolare l'efficacia antitumorale del lutezio ha indotto un significativo vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione e globale in pazienti selezionati sulla base di un esame diagnostico innovativo quale la PET PSMA.

Questi risultati potrebbero presto aprire le porte all'approvazione del nuovo radiofarmaco in quei pazienti che esprimono PSMA.

3.16 Testicolo

Giovanni Rosti¹, Paolo Pedrazzoli²

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

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

TESTICOLO	
Incidenza	Nel 2020, sono state stimate 2.300 nuove diagnosi. Le stime per il 2021 non sono disponibili
Mortalità	Dato non disponibile
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	93%
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	96%
Prevalenza	Sono 63.400 gli uomini viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del testicolo

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

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

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

Per la malattia avanzata lo schema classico ed insuperato è costituito dal PEB “classico” su cinque giorni in tre o quattro cicli in base alla categoria prognostica (good, intermediate e poor).

In caso di residuo di malattia post trattamento nei non seminomi va perseguita una chirurgia in Centri ad alto volume; il motivo della necessità di un intervento sta nella possibilità che il residuo contenga elementi vitali o teratoma anche con trasformazione maligna. Il teratoma infatti non risponde a chemio o radioterapia e si può manifestare la progressione nel quadro della “*teratoma growing syndrome*”

Nei pazienti che presentano progressione dopo prima linea è possibile la guarigione anche nel 25-40% di casi con schemi sempre contenenti il cisplatino (con paclitaxel, ifosfamida o meno frequentemente la vinblastina). La chemioterapia ad alte dosi con trapianto di cellule progenitrici emopoietiche in studi corpi e retrospettivi ha dimostrato la possibilità di incrementare il tasso di guarigione fino ad oltre il 60% in seconda linea e fino al 40% in terza linea o successive. Tale procedura va effettuata in Centri con esperienza specifica.

Fondamentale nei tumori germinali del testicolo è l'aiuto dei marcatori tumorali (beta HCG, alfafetoproteina, LDH) nella stadiazione, nel monitoraggio della terapia e nel follow-up.

Nuovi fattori prognostici individuati negativi per non seminoma avanzato sono: età (incrementi di 10 anni), valore 2,5 volte la norma per LDH e metastasi polmonari. La guarigione nei pazienti poor risk è salita a quasi il 70% negli ultimi 25 anni.

Del tutto recentemente i miRNA (piccole molecole endogene di RNA) hanno dimostrato di essere altamente sensibili e specifici nell'individuare piccoli residui di malattia attiva, mentre nei teratomi non vengono espressi. Si prevede un loro impiego nei prossimi anni soprattutto in pazienti che non esprimano i marcatori classici.

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

3.17 Rene

Maria Teresa Ionta

Gruppo di Lavoro AIOM – Registri Tumori Italiani – Fondazione AIOM – SIAPEC-IAP – PASSI e PASSI D'Argento – ONS; OLP Servizio Civile Universale in Oncologia, Presidenza del Consiglio dei Ministri – mtionta@yahoo.it

RENE	
Incidenza	Nel 2020, sono state stimate circa 13.500 nuove diagnosi (uomini = 9.000; donne = 4.500). Le stime per il 2021 non sono disponibili
Mortalità	Le stime per il 2021 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	71% negli uomini e 71% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	83% negli uomini e 85% nelle donne
Prevalenza	Sono 144.400 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del rene (uomini = 97.200; donne = 47.200)

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

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

Argomento di grande attualità riveste ancora la nefrectomia citoriduttiva, per la quale sono state delineate le categorie dei pazienti che potrebbero giovare dell'intervento, identificando tra questi: pazienti in buon PS e oligometastatici, per i quali la nefrectomia e l'eventuale metastasectomia rappresenterebbe una non più evidenza di malattia; pazienti con istologia "non a cellule chiare", per i quali la terapia sistemica è scarsamente efficace; pazienti in buona risposta al trattamento sistemico, come consolidamento; pazienti con situazione locale problematica, causa di interruzione di trattamento sistemico, (sanguinamento, dolore resistente), come palliazione. Non è indicata nel rischio sfavorevole, resta una opzione da valutare, caso per caso, nel rischio intermedio. La sopravvivenza dei pazienti affetti da carcinoma renale è in continuo aumento e gli anni 2000, rispetto agli anni '90, hanno registrato un incremento assoluto di 25 e 11 punti percentuali, rispettivamente, negli USA e in Italia, rappresentando uno dei maggiori risultati ottenuti, in gran parte legato alle terapie target innovative per la fase avanzata, utilizzate negli ultimi 10 anni.

Il trattamento della malattia metastatica tiene conto dei livelli di rischio per la sopravvivenza. La stratificazione di Motzer (MSKCC) e di Heng (IMDC), le più usate, sono in grado di stratificare i pazienti al fine di definire le indicazioni terapeutiche e di estrapolare i dati di sopravvivenza per ogni gruppo a rischio. La sopravvivenza a 2 anni varia dal 75% per il gruppo a rischio favorevole, al 7% per il gruppo a rischio sfavorevole. Allo stato attuale, per quanto riguarda il **tumore del rene a cellule chiare**, abbiamo a disposizione numerosi farmaci per **la prima linea metastatica**: a) per i livelli di rischio favorevole e intermedio: sunitinib, bevacizumab associato a interferone, pazopanib, b) per il livello di rischio sfavorevole: temsirolimus, sunitinib e pazopanib, e c) di recente approvazione, il cabozantinib per il rischio intermedio e sfavorevole. A Dicembre 2020 AIFA decreta la rimborsabilità di pembrolizumab più axitinib per tutti i sottogruppi di rischio. A Gennaio 2019, la Commissione Europea (CHMP), ha approvato l'estensione di indicazione di nivolumab in associazione ad un basso dosaggio di ipilimumab, per i pazienti a rischio intermedio e sfavorevole, si attende la rimborsabilità da parte di AIFA. A Marzo 2021 la Commissione Europea (CHMP) ha approvato cabozantinib in associazione a nivolumab per tutte le categorie di rischio IMDC e si attende la rimborsabilità da parte di AIFA.

Per la seconda linea e successive, le opzioni terapeutiche attualmente disponibili, dopo fallimento di un inibitore delle tirosin-chinasi, sono rappresentate da nivolumab, cabozantinib, axitinib, everolimus e sorafenib. Per il **tumore del rene non a cellule chiare**, in attesa di nuove e promettenti terapie, il farmaco di riferimento resta il sunitinib.

3.18 Vescica

Sergio Bracarda

S.C. Oncologia Medica e Traslazionale, Dipartimento di Oncologia, Azienda Ospedaliera Santa Maria, Terni
s.bracarda@aosp terni.it

VESCICA	
Incidenza	Nel 2020, sono state stimate circa 25.500 nuove diagnosi (uomini = 20.500; donne = 5.000; 10,5% e 3% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente). Le stime per il 2021 non sono disponibili
Mortalità	Nel 2021, sono stimati 6.100 decessi (uomini = 4.800; donne = 1.300)
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	80% uomini e 78% donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	86% negli uomini e 87% nelle donne
Prevalenza	Sono 313.600 i soggetti viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore della vescica (uomini = 255.000; donne = 58.600)

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

Il trattamento e la prognosi delle neoplasie della vescica differiscono in modo sostanziale a seconda che si tratti di forme superficiali, muscolo-infiltranti o metastatiche.

Nel primo caso la malattia va sottoposta a resezione endoscopica vescicale transuretrale (TUR-BT) sia a scopo diagnostico-stadiativo che terapeutico (ovviamente nel caso di conferma istologica di forma superficiale: CIS, Ta, T1), alla resezione endoscopica vengono quasi sempre associati trattamenti chemioterapici o immunoterapici (BCG) post-operatori endovesicali allo scopo di ridurre il tasso di recidive (frequenti) o progressione della malattia a tumore muscolo-infiltrante.

Il trattamento di scelta della malattia muscolo-infiltrante è invece rappresentato dalla cistectomia radicale, associata quando possibile a chemioterapia preoperatoria con schemi a base di cisplatino, con dimostrato vantaggio in sopravvivenza, e a ricostruzione vescicale ortotopica con ansa intestinale, in alternativa è possibile valutare trat-

tamenti chemioterapici adiuvanti. In una minoranza di casi ben selezionati è possibile proporre strategie di preservazione della vescica (“bladder sparing”) con trattamenti integrati e sequenziali di chirurgia endoscopica massimale e chemio-radioterapia.

Nel caso di una malattia vescicale avanzata (alla diagnosi o in caso di recidiva dopo trattamento potenzialmente radicale per malattia localizzata) il trattamento di scelta in prima linea in Italia è ancor oggi rappresentato da una polichemioterapia, quando possibile con schemi comprendenti cisplatino (in particolare cisplatino-gemcitabina, in alternativa M-VAC), per una sua maggior efficacia rispetto all’analogo carboplatino, in queste neoplasie. Nei frequenti casi non candidabili a cisplatino, schemi comprendenti carboplatino (in genere associato a gemcitabina) rappresentano al momento una scelta alternativa, indipendentemente dallo status di PD-L1. Da ricordare come un “warning” delle Agenzie regolatorie internazionali abbia limitato l’uso di Checkpoint Inhibitors (CPI) in monoterapia in prima linea ai soli casi unfit per cisplatino e con elevata espressione di PD-L1), indicazione peraltro al momento non rimborsata in Italia. Nei pazienti che ottengano una risposta alla chemioterapia iniziale (risposta completa, parziale o stazionarietà) una terapia di mantenimento con il CPI avelumab ha dimostrato un significativo vantaggio in sopravvivenza.

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

Sulla base dei risultati di numerosi altri studi e di nuovi dati biologici della malattia si è in attesa di poter utilizzare nuovi agenti terapeutici attivi su bersagli molecolari variamente espressi sulle cellule dei tumori vescicali, o in modo minoritario come nel caso degli inibitori di FGF-R (Fibroblast Growth Factor Receptor) o in modo prevalente (come nel caso della Nectina-4). Sono allo studio anche nuove combinazioni di farmaci (CPI associati a chemioterapici tradizionali o ad agenti a bersaglio molecolare) in vari setting di malattia (fase pre-operatoria, fase avanzata), allo scopo di verificarne sia efficacia che tollerabilità, problema quest’ultimo di estrema importanza per la tipologia di pazienti trattati, spesso anziani e affetti da numerose altre patologie.

3.19 Sistema nervoso centrale

Giuseppe Lombardi¹, Vittorina Zagonel²

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

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

SISTEMA NERVOSO CENTRALE	
Incidenza	Nel 2020, sono state stimate circa 6.100 nuove diagnosi (uomini = 3.500; donne = 2.600). Le stime per il 2021 non sono disponibili
Mortalità	Le stime per il 2021 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	24% negli uomini e 27% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	Stime non disponibili
Prevalenza	Sono 52.800 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del sistema nervoso centrale (uomini = 23.500; donne = 29.300)

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

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

Non esiste la possibilità di una “diagnosi precoce”. La maggior parte dei tumori del SNC viene diagnosticata a seguito della comparsa di sintomi. Fino ad ora non sono riconosciuti test efficaci a livello di popolazione per una diagnosi precoce. I pazienti affetti da sindromi ereditarie associate a un rischio elevato anche per questi tumori devono essere valutati caso per caso. Per quanto riguarda la prevenzione primaria, una domanda in parte irrisolta è il ruolo dei telefoni cellulari e nel dubbio e nell'attesa di studi confermativi, l'American Cancer Society suggerisce, a chi nutre preoccupazioni per questa esposizione, di limitarne l'uso, soprattutto ai bambini, e di usare gli auricolari.

Il tumore maligno del SNC più frequente è il glioblastoma, con un tasso di incidenza stimato intorno a 3-4 casi su 100 mila abitanti per anno. L'età di insorgenza media del glioblastoma è intorno ai 65 anni con una incidenza a questa età di circa 10-12 casi per 100 mila abitanti all'anno. La sopravvivenza mediana è di circa 15 mesi con un tasso di sopravvivenza inferiore al 5% a 5 anni dalla diagnosi. La terapia standard consiste

nella resezione chirurgica seguita da radioterapia e chemioterapia con temozolomide (protocollo Stupp). Al momento della recidiva, non esiste un trattamento standard ed è consigliabile inserire il paziente in trials clinici sperimentali. Tuttavia, un recente studio italiano di fase 2, multicentrico, randomizzato (studio REGOMA, Lombardi G. et al, Lancet Oncology 2019) ha dimostrato una maggiore efficacia del farmaco regorafenib versus il trattamento con nitrosourea in pazienti con recidiva di glioblastoma. Per questa popolazione, l'AIFA ne ha recentemente approvato il suo utilizzo (L. 648/96) ed è stato, inoltre, inserito nelle linee guida NCCN 2021.

Appaiono promettenti i primi risultati sulla “*targeted therapy*” (terapia a bersaglio molecolare) ma per la rarità della patologia tumorale e delle specifiche mutazioni genetiche è fondamentale, quando possibile, l’inserimento dei pazienti in protocolli sperimentali presso centri neuro-oncologici di riferimento.

3.20 Tiroide

Laura D. Locati¹, Giovanni Bernardo²

¹ Oncologia Medica Tumori della Testa e Collo, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano – laura.locati@istitutotumori.mi.it

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

TIROIDE	
Incidenza	Nel 2020, sono state stimate circa 13.200 nuove diagnosi (uomini = 3.300; donne = 9.900). Le stime per il 2021 non sono disponibili
Mortalità	Le stime per il 2021 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	92% uomini e 96% donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	97% negli uomini e 99% nelle donne
Prevalenza	Sono 212.900 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore della tiroide (uomini = 46.000; donne = 166.900)

Il carcinoma della tiroide è oggi uno dei tumori più frequenti in Italia, in particolare nelle donne giovani <40 anni è al secondo posto dopo il carcinoma della mammella. Le motivazioni di questo trend sono state ampiamente spiegate nel capitolo 4.6 (edizione 2020) con il problema della sovradiagnosi. Fra le forme differenziate, solo per il carcinoma papillare si è registrato un progressivo incremento di incidenza, mentre le altre istologie più rare, come il carcinoma follicolare, non sembrerebbero seguire il trend di incidenza del carcinoma papillare. La situazione è tale per cui stanno aumentando a livello nazionale ed internazionale gli studi osservazionali dove il microcarcinoma papillare, una volta diagnosticato, viene semplicemente monitorato e non trattato chirurgicamente, a meno di una progressione di malattia. Tale esigenza è giustificata dall’opportunità di evitare i costi diretti e indiretti (assunzione permanente di una terapia ormonale sostitutiva, impatto sulla qualità di vita) legati a procedure chirurgiche inutili, che peraltro non impattano sulla storia naturale della malattia.

Infatti, nonostante l'incremento di incidenza, la mortalità rimane stabile nel tempo e complessivamente molto bassa e la sopravvivenza è una delle migliori fra le forme tumorali maligne. L'intervento chirurgico di emitiroidectomia o tiroidectomia totale, seguito da radioterapia metabolica nei casi ad alto rischio e operati radicalmente rimane la terapia standard. Purtroppo, il 10-15% dei pazienti può sviluppare metastasi a distanza e 2/3 di questi pazienti svilupperanno nel corso della loro storia clinica una iodio-resistenza. Per questi pazienti, la prima linea di terapia è lenvatinib, un potente inibitore dell'attività tirosin-chinasica del vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR). Questo farmaco ha dimostrato un vantaggio significativo in progression-free survival (PFS) verso placebo in uno studio randomizzato di fase III con una mediana di 18,3 mesi (95% CI, 15,1 to not estimable) verso 3,6 mesi (95% CI, 2,2 to 3,7), rispettivamente (hazard ratio per progressione o decesso, 0,21; 99% CI, 0,14 to 0,31; P<0,001). Più recenti sono le evidenze di efficacia di trattamenti target come dabrafenib e trametinib per i pazienti con mutazioni di BRAFV600E, entrectinib e larotrectinib in caso di riarrangiamenti di TRK o dei RET inibitori di seconda generazione come selpercatinib o pralsetinib nei casi con riarrangiamento o mutazioni di RET.

3.21 Linfomi di Hodgkin

Stefano Luminari¹, Domenico Penna²

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

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

LINFOMI HODGKIN	
Incidenza	Nel 2020, sono state stimate circa 2.150 nuove diagnosi (uomini = 1.220; donne = 930). Le stime per il 2021 non sono disponibili
Mortalità	Dato non disponibile
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	85% negli uomini e 87% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	91% negli uomini e 92% nelle donne
Prevalenza	Sono 67.000 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di linfoma di Hodgkin (uomini = 38.000; donne = 29.000)

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

che per il LH così come per gli altri linfomi non esistono programmi di prevenzione primaria e secondaria.

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

Ulteriori miglioramenti del trattamento del LH sono ancora possibili e riguardano l'incremento dell'efficacia delle terapie dei soggetti anziani per i quali la sopravvivenza a 5 anni si attesta attorno al 50% e la personalizzazione delle terapie dei pazienti più giovani per i quali è ancora necessario lavorare per ridurre la morbilità e la mortalità indotta dai trattamenti antitumorali. La ricerca clinica è molto attiva in questo campo e si basa sull'utilizzo di tecniche diagnostiche avanzate come la FDG-PET per modulare l'intensità dei trattamenti, e sull'utilizzo di nuovi farmaci, tra cui spiccano gli anticorpi monoclonali (anti-CD30) e l'uso dell'immunoterapia con checkpoint inibitori (anti-PD1). Obiettivo da verificare nei prossimi anni con studi epidemiologici accurati è quello di annullare l'effetto, ancora presente anche se notevolmente ridotto rispetto al passato, della diagnosi di LH sulla riduzione dell'aspettativa di vita dei pazienti più giovani, rispetto a quella dei loro coetanei sani.

Discorso a parte merita la gestione del LH diagnosticato nel paziente anziano. Anche in questi casi la terapia ha come obiettivo la guarigione del paziente ma è efficace in una percentuale minore di casi pari a circa il 50% dei pazienti con età > 60 anni. In questi soggetti alla presenza del linfoma si aggiungono altri fattori associati alla diversa fisiologia del soggetto anziano, alle copatologie presenti e alla minore capacità di tollerare trattamenti chemioterapici completi. La disponibilità di nuovi farmaci e l'utilizzo di scale geriatriche definite per caratterizzare la fragilità del paziente in maniera oggettiva rappresentano due importanti strumenti per migliorare la sopravvivenza anche di questi soggetti.

3.22 Linfomi non-Hodgkin

Stefano Luminari¹, Domenico Penna²

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

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

LINFOMI NON-HODGKIN	
Incidenza	Nel 2020, sono state stimate circa 13.200 nuove diagnosi (uomini = 7.000; donne = 6.200). Le stime per il 2021 non sono disponibili
Mortalità	Dato non disponibile
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	67% negli uomini e 70% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	83% negli uomini e 85% nelle donne
Prevalenza	Sono 156.400 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di linfoma non-Hodgkin (uomini = 82.800; donne = 73.600)

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

Un primo commento sui dati epidemiologici per i LNH è relativo ai dati di incidenza che confermano questo gruppo di patologie come uno dei primi 10 tumori per frequenza in Italia, in uguale misura per uomini e donne, pari al 3% circa di tutte le neoplasie. L'analisi dei trend di incidenza conferma una sostanziale stabilizzazione dell'incremento dei nuovi casi negli ultimi anni che conferma l'inversione di tendenza, verificata anche in altri paesi occidentali, rispetto ad una fase di significativo incremento documentato fino ai primi anni 2000. Con poche eccezioni, i LNH rappresentano patologie dell'età medio avanzata, colpiscono gli uomini in maniera simile alle donne con un rapporto di 1,1/1. Ad oggi sono noti molteplici fattori di rischio che comprendono l'esposizione ad agenti infettivi (EBV, HIV, Helicobacter Pylori), stati di immunodepressione secondaria a patologie autoimmuni o indotti da farmaci, ed esposizione a sostanze tossiche come ad esempio pesticidi e derivati del benzene.

Per nessuno tra i LNH esistono programmi di prevenzione primaria o secondaria e il riscontro della malattia avviene generalmente in maniera casuale per la comparsa di una tumefazione linfonodale o come riscontro incidentale in corso di accertamenti. Come tutte le neoplasie ematologiche anche i linfomi sono considerati malattie disseminate e il loro trattamento prevede l'utilizzo di chemioterapia associata o meno all'immunoterapia e, in alcuni casi, a radioterapia. In virtù dell'elevata chemosensibilità e radiosensibilità i LNH rappresentano oggi una delle neoplasie più curabili con terapia medica come confermato dalla sopravvivenza netta a 5 anni pari al 67% per gli uomini e al 70% per le donne. Anche nell'analisi della sopravvivenza va sottolineato

come nonostante la curabilità dei pazienti con LNH sia tra le più elevate, esiste una notevole variabilità di andamento clinico con sopravvivenze a 5 anni superiori al 90% per alcuni linfomi indolenti a cellule B, ma con sopravvivenze nettamente inferiori per malattie più aggressive come i più rari linfomi a cellule T. A ulteriore commento dei dati di sopravvivenza va ricordato il netto miglioramento del dato per i casi di linfoma a cellule B per cui l'aggiunta dell'immunoterapia alla chemioterapia ha contribuito ad aumentare in maniera significativa il numero dei guariti.

L'effetto combinato tra incidenza stabile e sopravvivenza in miglioramento determina dati di prevalenza che mostrano un incremento annuale pari all'8% circa. Quest'ultima osservazione pone le basi per l'identificazione dei principali obiettivi terapeutici per i linfomi che, in un'ottica di medicina personalizzata e di precisione, devono riuscire a calibrare l'intensità dei trattamenti nel singolo paziente garantendo la cura della neoplasia ed evitando di esporre il paziente ai rischi di complicanze tardive conseguenti ai trattamenti iniziali.

Per i prossimi anni sono attesi cambiamenti importanti nella classificazione e nella gestione dei pazienti con LNH. Gli studi sulla patogenesi e sulla classificazione dei diversi LNH si sta arricchendo di valutazioni molecolari che stanno permettendo di identificare, nei diversi tipi di LNH, clusters molecolari di malattia tra loro omogenei in grado di guidare l'innovazione terapeutica utilizzando i nuovi farmaci a bersaglio molecolare in una logica di medicina di precisione. Relativamente alla gestione del paziente la maggiore novità attesa è l'espansione dell'utilizzo delle terapie cellulari e in particolare dei trattamenti con linfociti T ingegnerizzati (CART). La terapia CART è già disponibile in Italia in pochi centri autorizzati per il trattamento del paziente con DLBCL recidivato e consente di ottenere guarigioni nel 30-40% di soggetti privi di altre opzioni terapeutiche. Nel prossimo futuro è attesa un'estensione delle indicazioni ad altri tipi di LNH e all'ulteriore sviluppo della terapia CART in protocolli di combinazione con altri farmaci e in fasi più precoci di malattia.

3.23 Leucemie

Domenico Penna¹, Stefano Luminari²

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

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

LEUCEMIE	
Incidenza	Nel 2021 sono attese circa 8.000 nuove diagnosi di leucemie (uomini = 4.700; donne = 3.200)
Mortalità	Nel 2021, sono stimati 6.300 decessi (uomini = 3.500; donne = 2.800)
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	48% negli uomini e 47% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	67% negli uomini e 66% nelle donne
Prevalenza	Sono 85.000 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di leucemia (maschi = 45.900; femmine = 39.100)

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

Le leucemie acute sono malattie con prognosi severa e andamento rapido che includono Leucemia Mieloide Acuta (LMA) e Leucemia Linfatica Acuta (LLA). Tali condizioni prevedono l'utilizzo di chemioterapia ad alte dosi e l'opzione trapiantologica. La LMA è caratterizzata da decorso molto rapido e prognosi infausta. L'incidenza è stimata intorno a 3,5 casi per 100.000 individui per anno e si può presentare a qualsiasi età, ma la sua frequenza aumenta con l'età avanzata, tanto da rappresentare la quasi totalità delle leucemie acute dell'anziano. La LLA, al contrario, rappresenta l'80% delle leucemie nei bambini e nei giovani sotto i 15 anni mentre è meno frequente nell'adulto rappresentando solo il 20% delle forme leucemiche in età avanzata. L'età di insorgenza influenza fortemente la prognosi, maggiormente favorevole in età pediatrica. La cellula di origine di questa malattia può essere il linfocita B, 80% dei casi, o il linfocita T, nel restante 20%. Dal punto di vista terapeutico è importante segnalare in quest'ambito la recente approvazione della terapia cellulare CAR-T, volta a migliorare la sopravvivenza dei pazienti resistenti ad altre terapie.

Le leucemie croniche sono neoplasie caratterizzate da un andamento clinico lento e progressivo che consente l'utilizzo di trattamenti farmacologici mirati a controllare la malattia senza necessariamente eradicarla. Tali neoplasie includono le Leucemia Mieloide Cronica (LMC) e Leucemia Linfatica Cronica (LLC). La LMC rappresenta il 15-20% di tutti i casi di leucemia e ha un'incidenza di 1-2 casi ogni 100.000 individui per anno. La storia naturale della malattia e la prognosi dei pazienti oggi è radicalmente migliorata negli ultimi 15 anni grazie all'introduzione di una classe di farmaci, gli inibitori di tirosin-kinasi, una terapia molecolare in grado di bloccare la proliferazione delle cellule leucemiche. La LLC, infine, è un processo clonale che origina dal linfocita, in genere dal linfocita B, ed è la forma di leucemia più frequente tra gli adulti nei paesi occidentali (30% di tutte le leucemie). L'incidenza annua è pari a circa 5 casi su 100.000 abitanti, con un numero doppio di uomini rispetto alle donne e con un picco di frequenza attorno ai 60-70 anni. Il decorso della malattia è indolente e nella maggior parte dei casi non richiede trattamento.

L'analisi dei dati epidemiologici forniti in questo report non è di facile lettura poiché non rende conto delle peculiarità delle diverse patologie di cui sopra. I dati di mortalità e sopravvivenza sono particolarmente influenzati dall'andamento aggressivo delle LMA e non permettono di cogliere l'elevata efficacia delle cure osservata nelle LLA del bambino, e l'andamento poco aggressivo della LMC e della LLC. In maniera analoga i dati

di prevalenza con numeri nettamente superiori ai casi incidenti sono prevalentemente il risultato dell'elevata frequenza e dell'ottimo andamento clinico dei pazienti affetti da leucemie croniche. Per meglio rendere conto dell'epidemiologia delle neoplasie ematologiche sarebbe necessaria una lettura dei dati maggiormente ispirata alla classificazione utilizzata in clinica. Emergerebbero in questo modo le peculiarità delle diverse entità e sarebbe possibile valutare con maggiore efficacia l'effetto dell'innovazione terapeutica che in questi ultimi anni sta modificando la gestione dei pazienti con neoplasie ematologiche.

4 Approfondimenti

4.1 Oncologia, etica e prospettive future

Renzo Pegoraro

Presidente Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica – Istituto Oncologico Veneto, Padova

Cancelliere della Pontificia Accademia per la Vita – Roma

Introduzione

L'oncologia continua a muoversi tra realtà e speranze, un po' come tutta la medicina; ma con delle proprie peculiarità per quanto concerne i risultati ottenuti e le prospettive sempre nuove che si aprono. L'etica condivide e stimola questo percorso, guardando all'evoluzione della ricerca e delle cure.

Infatti dalla considerazione del tumore come “brutto male”, si è arrivati a definizioni e stadiazioni sempre più precise, a capacità di diagnosi precoci e di terapie efficaci che stanno consentendo buoni risultati nelle cure, a possibilità di parlare di “cancro” a livello sociale e mediatico con più chiarezza e serenità. E ciò alimenta la speranza di affrontare sempre meglio le cause del tumore e avere trattamenti chirurgici e farmacologici risolutivi o almeno che permettano di raggiungere una sua stabilizzazione-chronicizzazione.

In questo percorso si delinea la necessità di coniugare *ricerca, cura e accompagnamento* per realizzare quella “alleanza” che consente di affrontare e vincere il “male”. Un'alleanza che coinvolge medici e infermieri, pazienti e familiari, ricercatori e istituzioni, servizi territoriali, volontariato e società civile, mezzi di comunicazione, per comprendere e gestire le sfide attuali e future in oncologia. Il tutto deve diventare consapevolezza e impegno, cioè riconoscere alcuni principi etici che possano guidare le coscienze professionali e le azioni di tutti i soggetti coinvolti.

Centralità del paziente, ossia la persona partecipe e libera

Sta emergendo sempre più l'istanza etica di riscoprire il paziente e di portarlo al centro, come persona malata compresa e coinvolta nelle sue specifiche condizioni fisiche e psicologiche, convinzioni spirituali e religiose, valori morali e decisioni espresse. Quindi occorre una oncologia “personalizzata” o forse, come sembra più corretto dire oggi, “di precisione”, orientata a diagnosi, stadiazione, terapie mirate alle caratteristiche della ma-

lattia, interpretata nel contesto di tutte le dimensioni psico-fisiche del soggetto. Quindi non concentrarsi sull'organo malato, o limitarsi ad un approccio terapeutico standard secondo protocolli rigidi, ma sviluppare l'attenzione alla singola persona per una cura più precisa secondo le caratteristiche biologiche e cliniche di ogni malato (aspetti genetici, istologici, marcatori della neoplasia, evoluzione del tumore).

Comunicazione, informazione, consenso, in un contesto di relazioni

La Legge 219 del 2017 (sul consenso informato e le disposizioni anticipate di trattamento) ricorda quanto già espresso dal Codice di Deontologia Medica del 2016, art. 20, che il “tempo della comunicazione è tempo di cura”. E la Dichiarazione di Ragusa sull'etica in oncologia dell'AIOM (2015)¹ insiste sull'importanza della relazione, della comunicazione e della condivisione. È infatti la relazione, che si costruisce nella comunicazione, verbale e non verbale, che permette di fornire una informazione adatta e corretta al paziente, secondo le sue esigenze e capacità, con un percorso graduale che lo accompagna verso una verità talvolta pesante e sconvolgente². Comunicare anche le “cattive notizie”, come un tumore già avanzato e aggressivo, è espressione di “arte medica”, che cerca il dialogo tra medico e paziente per giungere a conoscere la condizione della patologia in atto e favorire decisioni terapeutiche condivise. Lo stesso possiamo dire della delicatezza necessaria per procedere secondo una logica capace al contempo di rispettare il paziente e di sostenerlo in modo da pervenire alle scelte terapeutiche più opportune e accettate.

Si può parlare di “autonomia relazionale” del paziente, che va promossa, per cui il paziente non è isolato e solitario, ma è una persona con la sua identità e un suo contesto familiare, una propria storia di relazioni e di esperienze personali. L'assistenza e la cura dovranno quindi svolgersi dentro una rete di competenze professionali e assistenziali, quella del team curante e della struttura sanitaria, per favorire l'autonomia decisionale del paziente, pur nella fragilità e vulnerabilità che caratterizzano la persona malata di cancro, la quale però non perde la sua intrinseca dignità e responsabilità. Infatti la Carta Etica dello IOV al Principio 5 così si esprime: “Sosteniamo l'autonomia del paziente fin dall'inizio del processo di cura, ed in ogni passo, dedicando tempo per la condivisione delle informazioni, l'ascolto attivo delle sue aspettative, l'illustrazione delle alternative terapeutiche, la valorizzazione delle sue competenze socio-emotive. La ricerca delle soluzioni terapeutiche, nel rispetto dei protocolli di cura, è un processo mirato a perseguire obiettivi di salute e di qualità della vita, di cui il paziente deve essere protagonista”³. Un ruolo fondamentale va riconosciuto alla famiglia, considerando che su di essa ricade gran parte del carico socio-assistenziale e quindi vi è la responsabilità etica di tutti di coinvolgerla correttamente, in vista del bene complessivo del paziente (Principio 9 della Carta Etica dello IOV).

Cura e remissione della malattia

La Dichiarazione di Ragusa ricorda la necessità di un approccio terapeutico fondato sul rigore scientifico e metodologico, nell'impegno di garantire la continuità nel rapporto con il paziente in tutte le fasi della malattia (artt. 4 e 7). In sintonia con quanto riportato, la Carta Etica dello IOV ricorda che “Il percorso delle cure oncologiche è spesso lungo, impegnativo e talvolta faticoso. Il paziente non deve sentirsi solo o disorientato.

È nostra responsabilità sostenere il paziente attraverso la competenza, l'impegno e l'umanità dei nostri operatori nella relazione di cura».

Si delinea, quindi, l'impegno etico di tutti gli operatori sanitari per garantire le migliori cure disponibili e di continuare a seguire il paziente dopo il buon esito dei trattamenti, con i controlli periodici previsti. Infatti oggi si tende a considerare la patologia neoplastica una condizione che diventa "cronica"; si parla di una "remissione" che necessita comunque di monitoraggio per anni. Questo significa che la persona "guarita" in qualche modo convive con tale situazione, ossia di malato che è uscito dal "tunnel", portando le "cicatrici" fisiche, psicologiche e spirituali dell'esperienza che ha affrontato. Diventa allora importante offrire un sostegno psico-spirituale alla persona, attraverso servizi che richiedono una adeguata preparazione degli operatori per far fronte ai bisogni che emergono (in occasione delle visite di controllo e per eventuali percorsi psico-terapeutici), come anche delle altre persone che sono coinvolte, come i familiari o i volontari.

Attenzione e cura al dolore e alla sofferenza

Le diverse fasi della malattia possono essere caratterizzate dalla presenza di dolore fisico (somatico o viscerale) che può diventare dolore globale⁴. E a tutto ciò si può accompagnare una sofferenza psicologica e spirituale dovuta al dolore, ma anche a paura, disagio, preoccupazione per l'evoluzione della patologia e per le conseguenze nei rapporti con i familiari e per le responsabilità verso gli altri. È responsabilità etica per gli operatori sanitari attivare l'ascolto e la valutazione del dolore e della sofferenza lamentati dal paziente, individuando la terapia analgesica e il supporto psicologico e spirituale più adeguati ad affrontarli. La legge 38 del 2010⁵ promuove e regola le cure necessarie per la terapia del dolore, con le competenze e le strutture da realizzare perché sia garantita fin dall'inizio una risposta competente e proporzionata a tali necessità del paziente. L'attenzione alla dimensione spirituale è altrettanto importante per riconoscere la "crisi di senso" che il paziente può vivere, la ricerca di risposte alle domande sul perché del male che l'ha colpito e come coltivare la speranza nelle cure e nella guarigione; o almeno in un accompagnamento dignitoso nell'eventuale conclusione della vita. Per tutti gli operatori sanitari è importante saper riconoscere un eventuale "distress spirituale" e coinvolgere le figure competenti per rispondere ai bisogni di questo tipo^{6,7}.

Se la malattia conduce alla fine della vita

"Il medico oncologo deve assicurare la condivisione partecipata delle scelte di fine vita, in particolare della desistenza terapeutica, affinché la rinuncia ad ulteriori trattamenti non sia avvertita come abbandono, ma come parte dell'assistenza" (art. 8 della Dichiarazione di Ragusa). La buona assistenza al paziente deve essere garantita anche quando il tumore sta conducendo all'esito finale. Quindi è sempre necessaria una costante comunicazione, verbale e non verbale, per giungere a una "pianificazione condivisa delle cure" (cfr. Legge 219/2017, "Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento", art. 5), che coinvolga tutta l'equipe curante e la famiglia per concordare assieme i trattamenti da proseguire o meno, cioè le opzioni da preferire quando si avvicina la fine della vita, specialmente se si prevede che il paziente non possa più essere capace di esprimere la propria volontà. Qui si ricorda anche la responsabilità

etica di evitare ogni forma di “accanimento terapeutico” o come oggi meglio si preferisce “ostinazione clinica”, intesa come impiego di trattamenti che si concentrano sugli aspetti funzionali dell’organismo, senza tenere adeguatamente conto del bene integrale della persona. Il Comitato Nazionale per la Bioetica nel 1995 definisce così l’accanimento terapeutico: “Trattamento di documentata inefficacia in relazione all’obiettivo, a cui si aggiunge la presenza di un rischio elevato e/o una particolare gravosità per il paziente con un’ulteriore sofferenza, in cui l’eccezionalità dei mezzi adoperati risulta chiaramente sproporzionata agli obiettivi della condizione specifica”⁸. A tal proposito è fondamentale il principio di proporzionalità coniugando elementi oggettivi valutati dal medico e elementi soggettivi considerati dal paziente. D’altra parte è importante riaffermare il rifiuto dell’eutanasia e del suicidio assistito, cercando di attivare sempre adeguate cure palliative, precoci e simultanee, per offrire un accompagnamento al paziente nel rispetto della sua dignità e delle sue convinzioni^{9, 10-12}.

Prevenzione e screening

Un ruolo centrale nell’affrontare la tematica dei tumori è svolto dalla prevenzione. Abbiamo infatti a disposizione una considerevole mole di conoscenze che ci consente di agire sui fattori che favoriscono l’insorgenza di neoplasie. Ma il modo in cui queste informazioni si traducono in stili di vita e in scelte comportamentali è ampiamente insufficiente. Questo costituisce un tema prettamente etico, perché tocca la responsabilità sia di coloro che sono esposti alla malattia, cioè tutti noi, sia di chi è incaricato di trasmettere le conoscenze rilevanti e sia di chi è impegnato sul versante delle decisioni sanitarie e delle corrispondenti politiche. Dedicare risorse alla prevenzione in tutte le sue dimensioni (alimentari, sportive, ecc.) è una scelta che ha implicazioni sociali e che tocca il rapporto tra salute personale e salute pubblica. Si tratta di due dimensioni che sono strettamente interconnesse e occorre tenerne in equilibrio i diversi aspetti, che hanno a che fare con la giustizia e il bene comune.

Possiamo qui anche menzionare le nuove opportunità offerte per la prevenzione e la diagnosi precoce che derivano dalla genetica e dalle tecnologie digitali, con i corrispondenti interrogativi sia in relazione alla gestione dei dati, sia alle possibili diseguglianze distributive.

La tematica degli screening genetici solleva diversi interrogativi etici per quanto concerne la loro interpretazione in termini di correlazione diretta e sicura tra la presenza di uno o più geni e una patologia neoplastica, o si tratta di diversa “penetranza” per cui non sempre da un certo assetto genetico deriva lo sviluppo di una neoplasia, o si parla di predisposizione a forme neoplastiche^{13, 14}.

Ricerca e sperimentazione

La ricerca di trattamenti per la cura delle persone affette da tumori ha conosciuto un enorme sviluppo in anni recenti. Lo spettro delle possibilità si è ampliato e può attualmente includere chemioterapia, radioterapia, farmaci biologici e chirurgia, che spesso vengono impiegati in modo combinato. Per un numero crescente di tumori maligni, anche l’impiego di cellule staminali è diventato una modalità importante. La ricerca e la sperimentazione clinica in questo campo hanno alcune specifiche caratteristiche rispetto ad altri ambiti della pratica medica. Quelle che emergono come più rilevanti riguardano

- gli aspetti economici, visto il costo elevato dei nuovi farmaci e delle tecnologie impiegate: si pensi alle cellule Car T o ai biofarmaci. Si pongono qui interrogativi circa l'orientamento degli investimenti per la ricerca, sia sul piano globale (divario non solo di accesso ai farmaci, ma ancora prima di disponibilità dei trattamenti rispetto a patologie più diffuse in paesi del Global South e che richiederebbero investimenti molto minori) sia sul piano della sostenibilità dei sistemi sanitari e della spesa corrispondente
- complessità degli studi clinici sperimentali, che rendono sempre più problematica una pratica convincente dell'arruolamento dei pazienti secondo la logica del consenso informato. Anche la gestione dei dati raccolti accresce le difficoltà. Si rende difficile ottenere i tre fondamentali obiettivi al cui servizio si colloca la pratica del consenso informato: la comprensione dei trattamenti proposti e del significato dello studio clinico, la libertà e la responsabilità dell'adesione al protocollo e la fiducia che si stabilisce in una riuscita relazione con gli operatori sanitari.

La Carta Etica dello IOV, al Principio 8 ricorda: “Studiamo la persona malata, ... che ha anche la potenzialità di contribuire a migliorare la cura offerta a lei e ad altri pazienti del futuro. Pertanto siamo costantemente impegnati a promuovere la ricerca, seguendo i principi etici e la normativa esistente e favorendo la ricaduta delle conoscenze acquisite”.

Consulenza di Etica Clinica

Si sta presentando sempre più urgente l'esigenza di una presenza dell'Etica Clinica e della Consulenza Etica nel contesto concreto del malato oncologico e dell'equipe curante. Ossia i dubbi e/o conflitti di natura etica, dallo screening alle scelte terapeutiche, necessitano sempre più di “strumenti” che aiutino l'equipe curante, ma anche il paziente e i familiari, a valutare e decidere. Da ciò il sorgere di Comitati Etici per la Pratica Clinica (cfr. Regione Veneto)¹⁵ o Servizi di Bioetica Clinica (cfr. Documento di Trento)^{16, 17}. La consulenza di etica clinica è chiamata ad essere sempre più occasione di riflessione e di aiuto per affrontare le questioni etiche spesso complesse, che non sono risolvibili solo sul piano scientifico o giuridico, favorendo percorsi di confronto, dialogo e ricerca delle soluzioni etiche coerenti con i valori ispiratori dell'arte medica e della cura dei pazienti.

Accessibilità ed equità terapeutica

In questi termini si esprime la Dichiarazione di Ragusa (artt. 10 e 11), ricordando la questione etica di garantire l'accesso di tutti alle cure oncologiche riconosciute efficaci. I temi dell'allocatione delle risorse e delle considerazioni economiche dovrebbero essere valutati a livello di programmazione sanitaria nazionale e regionale, a cui partecipano le società scientifiche e gli operatori clinici e le varie rappresentanze dei pazienti e della società civile, evitando l'influsso diretto sul rapporto medico-paziente.

In un sistema sanitario universalista, come quello italiano, tenendo conto della necessità di ridefinire i rapporti e i ruoli tra governo centrale e governi regionali, è impegno etico di tutti collaborare per garantire ad ogni paziente le cure sicure ed efficaci, stabilendo con trasparenza le eventuali priorità terapeutiche garantite a tutti.

Formazione continua e promozione culturale

Data la rapida evoluzione a cui assistiamo nell'ambito oncologico è di grande importanza non solo un continuo aggiornamento sugli sviluppi in campo medico, ma anche sui cambiamenti più profondi che si stanno realizzando nel mondo della sanità. La trasformazione in corso include sempre più l'impiego di dispositivi digitali che avranno un impatto sui processi sia diagnostici sia terapeutici¹⁸. Questo comporta anche un nuovo approccio da parte degli operatori della salute, in termini di quadro mentale e di cultura organizzativa. Naturalmente il medico avrà bisogno di integrare questa crescente complessità delle mediazioni tecnologiche, e in particolare della digitalizzazione, in modo che siano al servizio della relazione con il paziente e non di ostacolo. Processi formativi, con approcci interdisciplinari, saranno sempre più importanti per affrontare le sfide che continuamente si sviluppano nell'oncologia.

BIBLIOGRAFIA

1. AIOM, Dichiarazione di Ragusa sull'etica in oncologia, 2015 (www.aiom.it).
2. R. Pegoraro e E. Capovilla, Dalla diagnosi all'informazione in M. Fiorentino, *Diagnostica integrata in Oncologia Clinica*, Piccin, Padova 2001, pp. 403-419.
3. Istituto Oncologico Veneto, Carta Etica dello IOV, 2019, www.ioveneto.it.
4. Cfr L. Orsi, *Il dolore. Parole per capire, ascoltare, capirsi*, In dialogo, Milano 2018, pp. 80 e 105.
5. Legge 38/2010: "Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore".
6. NANDA International, *Nursing Diagnoses: Definitions and Classification, 2015-2017*, Herdman T.H. and Kamitsuru S. (Eds.) Wiley Blackwell, Oxford 2014.
7. K. Benton, R. Pegoraro (eds.), *Finding dignity at the end of life. A spiritual reflection on palliative care*. Routledge, New York 2021.
8. Comitato Nazionale per la Bioetica, *Questioni bioetiche relative alla fine della vita umana*. 14/7/1995.
9. S. Spinsanti, *Morire in braccio alle Grazie*, Il Pensiero Scientifico Editore, Roma 2017.
10. P. Benciolini, C. Viafora (eds.), *Etica e cure palliative*, CIC, Roma 1998.
11. R. Pegoraro, *Aspetti valoriali e ricerca di senso nel percorso di fine vita*, in N. Giacomini e G. Poles (eds.), *Conoscere, comprendere e curare*, Libreriauniversitaria.it Edizioni, Padova 2019, pp. 169-175.
12. H. Perkins, *A Guide to psychosocial and spiritual care at the end of life*, Springer, New York 2016.
13. Comitato Nazionale per la Bioetica, *Orientamenti bioetici per i test genetici*, 19/11/1999.
14. L. Caenazzo, *Biobanche*, Libreriauniversitaria.it Edizioni, Padova 2012.
15. Giunta Regionale del Veneto, *Deliberazione n. 4049 del 22/12/2004 (e successivi interventi)*.
16. M. Zonza, P. Refolo, *Documento di Trento. La consulenza etica in ambito sanitario in Italia*, in *Medicina e Morale*, 62, 2014/1, pp. 121-127; 156-159.
17. R. Pegoraro, M. Picozzi, A.G. Spagnolo, *La consulenza di etica clinica in Italia*, Piccin, Padova 2016.
18. *Revolution, Forward 4* [2019] reperibile in <https://forward.recentiproggressi.it/it/rivista/numero-16-revolution/indice/indice-numero-16/>.

4.2 Storia naturale dei tumori

Massimo Rugge^{1,2} e Ludovica Bricca¹

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

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

Introduzione

Delle malattie più temute si evita di pronunciare il nome: è accaduto per la peste al tempo degli Sposi Promessi; è accaduto per il cancro, che, fino a pochi anni or sono, è stata “... una brutta malattia”. Nel 2021, i tumori sono ancora una malattia grave, ma cresce straordinariamente il numero delle guarigioni con una progressione che evoca lecite speranze. Molti perché hanno trovato una risposta; la prevenzione dimostra tutta la sua efficacia.

Dopo essere stati travolti dalla pandemia SARS-CoV-2, i *Numeri del Cancro 2021* ci impegnano nel riannodare le fila di una strategia di prevenzione penalizzata dalla urgenza della pandemia.

Non tutti i (sempre più numerosi) lettori di questo volume sono degli specialisti della oncologia; a costoro, in particolare, è dedicato questo capitolo che cerca (e ci auguriamo che abbia trovato) parole semplici per raccontare la “storia di un cancro”. In questa storia trovano ragione le raccomandazioni per prevenire la malattia e per (meglio) praticare le vie della terapia.

Per prevenire la malattia

I *Numeri del Cancro 2021* analizza i fattori di rischio di neoplasie e gli stili di vita che dal cancro ci proteggono^{1,2}.

Prevenire le neoplasie maligne implica conoscere le cause che ci espongono al rischio di tumore. La educazione alla prevenzione primaria deve passare per la famiglia, per i banchi di scuola, per i consigli del medico di medicina generale, per lo schermo televisivo, per le voci della radio e per i più pervasivi messaggi degli smartphones. Ma non è sufficiente disseminare consigli “di buon senso”; la priorità è quella di montare un progetto di comunicazione-educazione strutturato e sostenuto dalle necessarie risorse. La più solerte delle strategie preventive, tuttavia, non potrà cancellare le neoplasie maligne. Dovrà essere anche promossa una più ampia adesione alla cultura della prevenzione secondaria, sollecitando una più ampia partecipazione agli screening oncologici, la cui efficienza e perfettibile.

I dati disponibili dimostrano che i tumori maligni che emergono dalle campagne di screening hanno una prognosi più favorevole di quella dei tumori diagnosticati quando la malattia è già divenuta sintomatica. La pandemia degli anni 2020-2021 ha significativamente mutato le priorità sanitarie della nazione (e del mondo), ha penalizzato la prevenzione, ha dilatato i tempi delle cure. Questa consapevolezza deve spronarci a ritrovare il cammino della prevenzione.

L'adesione agli screening, tuttavia, non è uguale in tutto il territorio nazionale e va rivitalizzata nella dimensione della nuova assistenza sanitaria che il piano di Ripresa e Resilienza (PRR) vuole promuovere.

Per praticare le vie della terapia

Più che in altre patologie, la “cronicità” dei tumori richiede la condivisione del progetto terapeutico. Sulla comunicazione medico-paziente si fonda una alleanza che è irrinunciabile nei percorsi di diagnosi e cura. Questa alleanza impone trasparenza di intenti, rispetto dei ruoli e, soprattutto, richiede interventi di “manutenzione” costante. Il colloquio tra medico e paziente permea il cammino diagnostico e terapeutico dei pazienti oncologici e ciò sollecita riflessioni legate alla educazione di tutto il personale sanitario coinvolto nella assistenza del paziente oncologico (bambino e adulto). Prima tra tutte: quale spazio formativo è dedicato all’approfondimento dei temi etici con cui si confrontano i sanitari che si prendono cura dell’ammalato di tumore? Come realizzare nella pratica clinica il principio che equipara il tempo della comunicazione al tempo di cura (articolo 1, Legge 219/2017)? Quale è il ruolo del volontariato nella vita del paziente neoplastico?

I *Numeri del Cancro 2021* ospita un eccellente contributo dedicato ai temi etici sottesi dalla patologia oncologica: è questa una scelta di campo chiara, coerente con un assunto fondamentale: “il paziente è il centro”.

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

Le cause dei tumori

La grande maggioranza dei tumori (circa il 95%) è principalmente dovuta a cause ambientali (*environmental*); è pur vero, tuttavia, che il rischio ambientale può essere promosso da un profilo genetico (*host-related conditions*) incline allo sviluppo di neoplasie¹⁻³ (Fig. 19). Non è verosimile l’obiettivo di cancellare dal mondo le cause di tumore; è possibile, però, eliminare o limitare i comportamenti o le “situazioni ambientali” a rischio aumentato¹.

Con accettabile approssimazione, i fattori di rischio di tumori maligni (= potenziali cause di tumori maligni) appartengono a due famiglie, spesso imparentate:

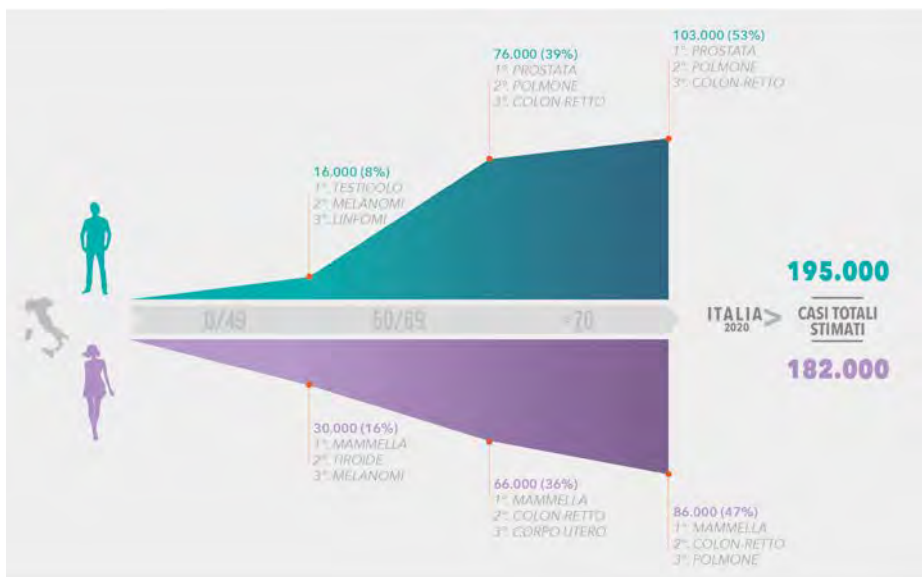
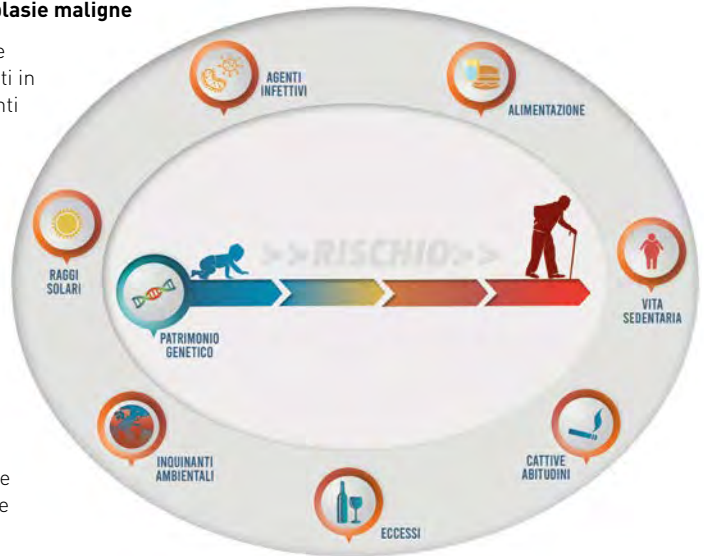
1. fattori “ambientali”;
2. fattori dipendenti dal “profilo genetico dell’ospite”.

È ambiente tutto quanto incontriamo nel corso dei nostri anni: è ambiente quanto è esterno a noi (agenti infettivi, chimici, fisici, alimentazione, stili e ambiente di vita, etc.). Molti degli agenti oncogeni ambientali possono tra loro combinarsi moltiplicando il rischio di tumore.

I fattori di rischio propri dell’ospite coincidono con la complessità biologica del nostro corpo di umani: il profilo endocrino-metabolico, la efficienza del nostro sistema immunologico e alcune specifiche caratteristiche genetiche, anche ereditabili (cosiddette neoplasie sindromiche). Alcuni studi hanno ipotizzato l’importanza di fattori

FIGURA 19. I fattori di rischio per neoplasie maligne

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

**FIGURA 20. I Numeri del Cancro 2020: neoplasie maligne incidenti nella popolazione italiana; le sedi più frequenti nei due sessi**

Nel corso del 2020, l'incidenza delle neoplasie maligne è stata stimata pari a 377.000 nuovi casi. In ambedue i sessi, l'incidenza cresce con l'età ed è maggiore negli uomini (uomini = 195.000; donne = 182.000). La figura mostra la progressiva incidenza delle neoplasie nelle 3 classi di età considerate [0-49; 50-69; >70 anni]. I numeri assoluti e le percentuali si riferiscono ai tumori incidenti in ciascuna delle 3 fasce di età. Per ciascuna fascia di età, sono indicate le 3 sedi neoplastiche più frequenti.

psicologici e/o sociali: è stato supposto che la depressione, alterando la efficienza della risposta immunologica e/o lo status endocrino, possa “promuovere” la insorgenza di tumori o favorirne la progressione. Tali ipotesi non hanno trovato conferma^{4,5}. Solidi dati, invece, dimostrano che il ritardo diagnostico/terapeutico conseguente a uno stato di privazione produce significativi peggioramenti nella prognosi dei tumori maligni.

Il trascorrere degli anni moltiplica le probabilità di incontro e il tempo di convivenza con gli agenti oncogeni ambientali e favorisce il loro agire combinato; ciò spiega (almeno in parte) il fatto che l’incidenza del cancro cresce al crescere dell’età. Gli anni che trascorrono aumentano il numero degli incontri con gli agenti ambientali che possono danneggiare il nostro patrimonio genetico, impigriscono i meccanismi riparativi a guardia della “normalità” del profilo genetico e affievoliscono le difese immunitarie. Così, il numero dei tumori cresce con il crescere del “contenitore” di tutti i rischi: l’età. Nessuno di noi, tuttavia, desidera sottrarsi al piacevole incontro con molti compleanni! Nel mondo industrializzato (e l’Italia non fa eccezione), cresce la popolazione dei soggetti anziani e con essa cresce la frequenza dei tumori e il loro impatto umano e sociale (Fig. 20).

Il tumore: il rischio ambientale e profilo dell’ospite

Essere immersi nel mondo rende lecito attendersi che i tumori siano più frequenti lì dove più numerosi sono i rischi dell’ambiente: ciò è sostanzialmente vero.¹ Ciononostante, a parità di fattori di rischio, il cancro insorge in una esigua minoranza di umani. I motivi di questa apparente contraddizione vanno (anche) ricercati in una diversa sensibilità individuale al rischio di cancro. Donne e uomini hanno rischi diversi per



FIGURA 21. Fattori di rischio per tumori maligni: ospite versus ambiente

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

cancri simili. In alcuni casi, la differenza del rischio è legata alla diversa esposizione ai rischi ambientali: il sesso femminile è stato per decenni “protetto” dal cancro del polmone per la minore diffusione del fumo di sigaretta tra le donne¹⁻³.

Il profilo genetico ci fa più o meno resistenti al cancro. Come siamo diversi nel colore degli occhi, così siamo diversamente sensibili ai fattori di rischio: alcuni tumori frequenti nei bianchi australiani (melanomi cutanei) sono rari nei neri del centro Africa. Il rischio di cancro è diverso tra gli umani e dipende da una complicata miscela di esposizione a rischi ambientali e di “profili individuali” di protezione o di sensibilità (Fig. 21)^{1,3}. Tra tutti questi, la “attitudine” alla risposta immunologica ai tumori è un fattore tanto importante da costituire una promettente strategia di terapia⁶.

Cancerogenesi a stadi multipli e razionale della prevenzione secondaria

La grande maggioranza dei cancri nasce e cresce lentamente: una lunga storia che spesso dura decenni. La storia di un cancro sintomatico è (silenziosamente) cominciata molti anni prima (Fig. 22).

Una regola vale per tutti i tumori maligni: tanto più piccolo è il tumore, tanto maggiori sono le probabilità di guarigione. La ricerca dei tumori piccoli/asintomatici si chiama prevenzione secondaria. La prevenzione secondaria dei tumori ha fatto passi straordinari, ma è ancora lontana dal cogliere tutti gli obiettivi attesi⁷⁻¹².

Nel nostro paese, i programmi di screening per i tumori della mammella, della cervice uterina e del colon-retto sono inegualmente praticati. Essi non solo necessitano di una solida base scientifica, di ben strutturati e praticati interventi organizzativi e del necessario supporto economico, ma (forse soprattutto) richiedono che la popolazione reciti un ruolo di co-protagonista. Divulgare la strategia della prevenzione con linguaggio comprensibile, diffonderla in modo capillare e perseverare nella comunicazione sono requisiti fondamentali. I comunicatori designati sono il Sistema Sanitario Nazionale e Regionale (dalle istituzioni strategiche, fino all'azione capillare dei Medici di Medicina Generale), le associazioni di pazienti che hanno sperimentato l'esperienza del cancro, la scuola, gli ambienti di lavoro⁸⁻¹¹. Ma la comunicazione non basta se coloro i quali sono disponibili allo screening non incontrano un sistema amico e efficiente nell'accogliere la richiesta di salute¹².

Le campagne di screening oncologico ricercano tumori asintomatici e frequenti, ma per apprezzarne gli effetti benefici dobbiamo attendere anni. Paradossalmente, la fase iniziale delle campagne di screening fa registrare un aumento del numero dei tumori. Lo screening rivela la presenza di neoplasie che si sarebbero manifestate più avanti nel tempo in uno stadio più avanzato, più difficili (e dispendiose) da curare e certamente con meno speranze di guarigione. La efficienza delle campagne di screening misura la efficienza dei sistemi sanitari pubblici.

La strategia di screening di popolazione vale molto meno per i tumori rari: la ricerca di un tumore raro è poco efficiente. La diagnosi dei tumori rari spesso utilizza procedure meno sensibili/specifiche di quelle normalmente adottate nella diagnosi dei tumori ad alta incidenza e alla rarità del tumore consegue una bassa efficienza della strategia di prevenzione secondaria. Per i tumori a bassa incidenza, gli screening di popolazione sono tecnicamente difficili da praticare e economicamente più difficili da praticare¹.

Una piccola percentuale di tumori (meno del 5%) nasce esclusivamente da alterazioni del patrimonio genetico (neoplasie sindromiche). Il cammino per la anticipazione diagnostica di questi tumori rari è ancora lungo: si chiama ricerca scientifica.

La storia naturale delle neoplasie maligne

Ogni neoplasia maligna ha la sua propria storia, ma molti tumori hanno frammenti di storia comune. Il seme del processo di oncogenesi è in una cellula che si svincola dai meccanismi molecolari che ne regolano il ciclo vitale. L'alterato funzionamento di questi sistemi di regolazione si manifesta con modificazioni del fenotipo microscopico (aspetto microscopico) delle cellule. Molte (la grande maggioranza) di queste cellule con vocazione maligna non daranno mai vita a una popolazione neoplastica. Alcune, però, possono sopravvivere e generare una popolazione (clone) di "cellule nuove".

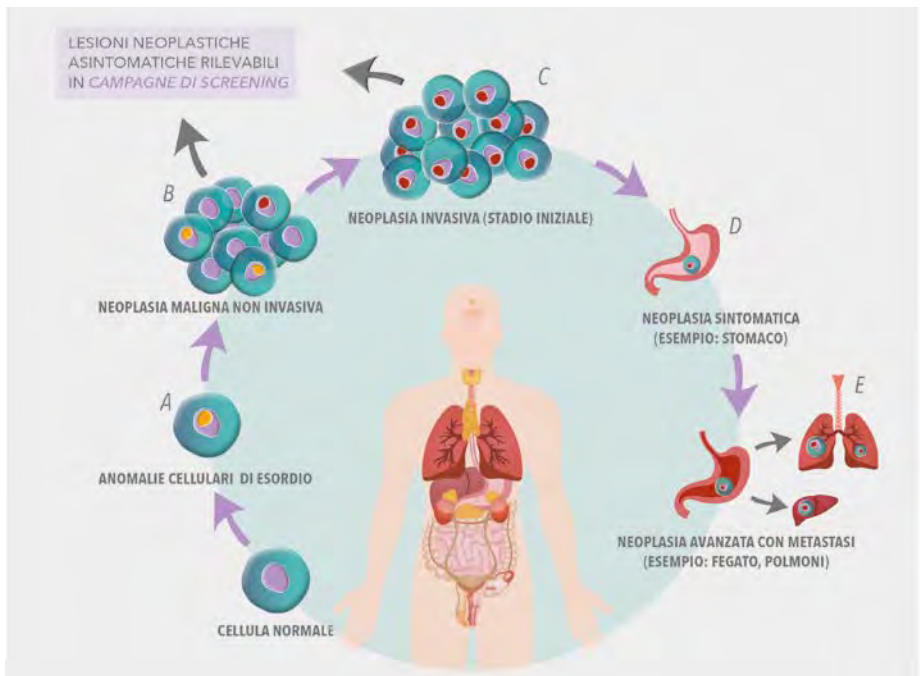


FIGURA 22. La cancerogenesi (= processo biologico di nascita/sviluppo di un tumore maligno) a stadi multipli

Il processo biologico di cancerogenesi si realizza in un lungo arco di tempo. La figura schematizza gli stadi di sviluppo di un tumore maligno nel modello del carcinoma dello stomaco:

1- trasformazione di una cellula (nucleo arancione) che diviene incline alla progressione verso il cancro A; 2- cellula tumorale "madre" (cellula con nucleo rosso B); 3- dalla cellula-madre nasce una popolazione di cellule neoplastiche C; 4- le cellule neoplastiche occupano l'organo nel quale si sono sviluppate (esempio: stomaco D; 5- il tumore maligno, nato nello stomaco, si diffonde in altri organi (esempio: metastasi di un carcinoma gastrico al polmone e al fegato E).

La "cascata" che porta dalla cellula-madre B al tumore avanzato E include numerosi stadi intermedi. In questo arco di tempo, le campagne di screening possono individuare il tumore in fase iniziale-asintomatica, curabile con successo.

Questa nuova etnia, tuttavia, non ha (ancora) acquisito le piene caratteristiche della malignità. Si tratta di un “mondo di mezzo” definito delle lesioni displastiche (displasia di basso e di alto grado). Per valorizzare la novità (neo) biologica di queste cellule trasformate, la definizione di displasia è stata recentemente sostituita da sinonimi: neoplasia intra-epiteliale, neoplasia non-invasiva (Fig. 22). Questo nuovo vocabolario diagnostico non cambia il significato clinico della lesione: una malattia che antecede lo sviluppo pieno del cancro (= pre-cancerosi avanzata). Le displasie possono regredire (come può accadere nelle displasie di basso grado), ma le lesioni di alto grado più spesso progrediscono in neoplasia invasiva, capace di riprodursi autonomamente anche in sedi diverse da quella da cui è nata (i.e. metastasi).

La cronologia di questi eventi è tuttora dibattuta, ma numerosi studi supportano l'ipotesi che le lesioni displastiche non costituiscono un immediato pericolo di tumore potenzialmente metastatizzante; esse sono, piuttosto, un serio segno di allarme che necessita di terapie appropriate (resezioni/ablazioni locali) e di un attento follow-up clinico-strumentale. Alcune delle cellule displastiche (displasie o neoplasie intra-epiteliali di alto grado), infatti, possono sviluppare una prepotente tendenza a svincolarsi da tutte le regole che governano il popolo delle cellule normali. Questa totale perdita di regolazione ne peggiora l'aspetto microscopico e ne esalta la capacità di invasione, realizzando il profilo clinico e biologico di una neoplasia maligna infiltrante. La nuova popolazione neoplastica occupa territori sempre più ampi, fino a diventare una “massa” visibile agli esami radiologici e/o endoscopici (Fig. 22). Con la progressione della malattia, le cellule rinnegano ogni vincolo biologico con il tessuto di origine, perdono di coesività (transizione epitelio-mesenchimale) e, acquisendo capacità invasiva, aggreghiscono e penetrano i canali della circolazione (canali linfatici e vene) e, trasportate dalla corrente, possono raggiungere altri organi, dove realizzano la loro vocazione metastatica.

La storia di una cellula che diventa tumore maligno dura mesi o anni ed è diversa nei diversi tipi di tumore. In tutti i casi, tuttavia, la nascita di un tumore maligno (oncogenesi) si realizza attraverso una cascata di eventi biologici (cancerogenesi a stadi multipli) che implicano una progressiva de-differenziazione fenotipica e molecolare. Tanto più lunghi sono i tempi della cancerogenesi, tanto maggiori sono le probabilità che interventi diagnostici (occasionalmente o programmati) colgano la presenza di lesioni pre-neoplastiche avanzate o neoplastiche iniziali, compatibili con terapie potenzialmente risolutive.

Gli stadi dei tumori

Lo stadio di un tumore ne sintetizza la fase di avanzamento (nella sede in cui il tumore è insorto, o in sedi lontane da quelle di insorgenza [metastasi]). La stadiazione esprime:

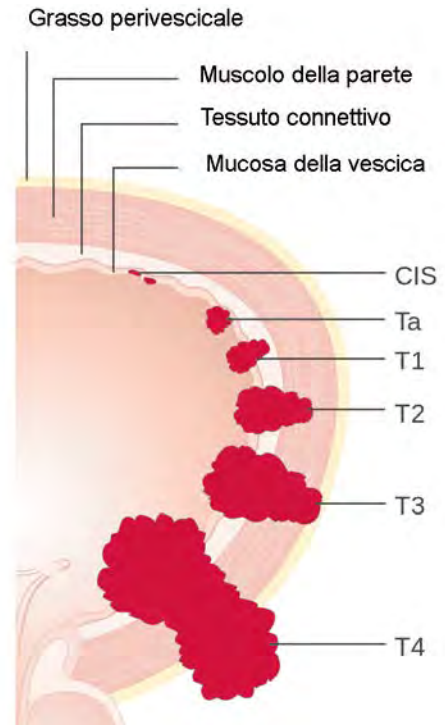
- a) quanto (e dove) un tumore è cresciuto (T=**T**umor);
- b) se e come si è diffuso ai linfonodi regionali (N=**N**ode);
- c) se e come ha colonizzato organi diversi dalla sua sede iniziale (M=**M**etastasis).

I valori di “T”, “N”, “M” contribuiscono a esprimere “quanto” il tumore è cresciuto (= “stadio del tumore”). Il sistema di stadiazione TNM distingue 5 stadi (0, I, II, III, IV), ordinati secondo gravità crescente (13). Lo stadio I è quello dei tumori più piccoli

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

La figura descrive le fasi di progressiva crescita di un tumore maligno della vescica. La neoplasia (in rosso) è progressivamente più estesa nel contesto della parete dell'organo in cui nasce (vescica): CIS= carcinoma in situ (la lesione tumorale è nella sua fase più iniziale e non ha ancora acquistato il potere di dare metastasi). Ta, T1, T2, T3, T4 indicano fasi di progressivo avanzamento del tumore maligno che si accresce nel contesto della parete dell'organo in cui è nato, estendendosi dagli strati parietali più interni a quelli più esterni, fino a infiltrare il grasso che è presente attorno alla parete della vescica. Il valore di "T" (Tumor), combinato con quello di "N" (nodes= linfonodi) e con quello di "M" (Metastasis) contribuisce a definire lo stadio della neoplasia.

Modificato da: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/bladder-cancer/types-stages-grades/stages>.



e con prognosi più favorevole (la maggior parte dei tumori in Stadio I guarisce). All'estremo opposto, lo Stadio IV indica la presenza di metastasi: è lo stadio delle cure più difficili (13). Specifici prefissi-TNM possono essere utilizzati per specificare differenti situazioni e/o diverse tecniche di stadiazione (esempio: cTNM: stadiazione fondata su informazioni clinico-strumentali; pTNM: stadiazione fondata su informazioni anatomo-patologiche; ycTNM: stadiazione clinica dopo terapia neo-adiuvante; ypTNM: stadiazione anatomo-patologica dopo terapia neo-adiuvante).

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

I tumori non sono tutti uguali: il razionale biologico delle terapie "personalizzate"

Torniamo lì dove abbiamo cominciato: la storia naturale di un cancro. Del cancro abbiamo descritto le "regole generali"; ora è tempo di precisare. Parlare del cancro come di una unica malattia è una semplificazione realmente eccessiva. Essa è contraddetta dagli studi sperimentali e clinici degli ultimi decenni. Esistono molti tumori maligni e ognuno di essi ha un suo profilo (biologico). In questa folla di tumori, alcuni sono più maligni, altri meno, altri ancora... "quasi maligni". Questi diversi profili clinico-biologici dipendono dall'organo in cui il tumore nasce, dalla attitudine delle cellule tumorali a riprodursi, dalla sensibilità delle cellule neoplastiche alla terapia e dalle condizioni generali del paziente. Ecco la necessità di distinguere tra tumore e tumore,

di pesare la malignità di quel tumore, di trattarlo con una terapia ritagliata sul suo specifico profilo biologico-clinico. Questo è il compito dell'Anatomia Patologica (e della Patologia molecolare, come vedremo più avanti): dare un nome al tumore, predire (ove possibile) la risposta alle terapie, attribuirgli una prognosi. Su queste informazioni, gli Oncologi fonderanno il loro programma terapeutico¹⁴.

Per più di un secolo abbiamo creduto che il profilo biologico di una neoplasia coincidesse con il suo aspetto microscopico (fenotipo istologico); ne siamo ancora tanto convinti che affidiamo al microscopio la distinzione tra tumore e tumore. Dalla fine dello scorso millennio, tuttavia, al microscopio si sono affiancate tecniche capaci di guardare “dentro” le cellule neoplastiche. Le molecole che governano la vita delle cellule (= biologia delle molecole) rivelano i meccanismi biologici propri della cellula-cancro, svelando (almeno in parte) il come alcuni sistemi biologici si oppongono alla nascita del cancro e i perché delle malattie molecolari che promuovono la crescita del tumore.

Si tratta di complessi meccanismi di trasformazione che spesso si intrecciano in corto-circuiti ancora sconosciuti: una molecola trasformata danneggia le funzioni di una seconda e, così via, in una cascata di alterazioni funzionali e del fenotipo cellulare. Questa cascata di errori alimenta la crescita della popolazione delle cellule tumorali. Molti meccanismi di mal funzionamento sono comuni a molti tumori, altri sono specifici di un organo, altri ancora sono paziente-specifici. La “patologia delle molecole” ha svelato che la famiglia dei tumori maligni è molto più numerosa di quella che avevamo distinto usando le lenti del microscopio: ciascun tumore ha un suo profilo istologico, ma tumori con aspetto istologico simile possono includere profili molecolari diversi¹⁴.

Nelle cellule neoplastiche, la patologia molecolare cerca le specificità biologiche delle neoplasie, quelle caratteristiche che possono costituire i bersagli di una terapia cucita sul profilo molecolare del singolo cancro (*target therapy*). Riconoscere queste alterazioni è il primo passo. I passi successivi saranno fatti di ricerca, di sperimentazione e di esperienza clinica: la terapia oncologica non curerà più “i tumori”, ma il tumore del paziente che a loro si rivolge¹⁵.



FIGURA 24. Le copertine TIME (1931), SCIENCE (1993) e TIME (2015) percorrono i progressi della ricerca in oncologia, dal tempo della pionieristica classificazione anatomico-patologica dei tumori di James Ewing (1866-1943; professore di Anatomia Patologica alla Cornell University Medical School, dal 1899), a quello delle terapie fondate sul profilo molecolare delle neoplasie.

BIBLIOGRAFIA

1. National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk>
2. Rugge M, Genta RM, Di Mario F, El-Omar EM, El-Serag HB, Fassan M, Hunt RH, Kuipers EJ, Malfertheiner P, Sugi K, Graham DY. Gastric Cancer as Preventable Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 (12):1833-1843. doi:10.1016/j.cgh.2017.05.023. Epub 2017 May 19. PMID: 28532700
3. Rugge M. Gastric cancer risk: between genetics and lifestyle. *Lancet Oncol*. 2020 Oct;21(10):1258-1260. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30432-0. PMID: 33002433.
4. Dalton SO, Boesen EH, Ross L, Schapiro IR, Johansen C. Mind and cancer. Do psychological factors cause cancer? *Eur J Cancer*. 2002 (10):1313-23. doi: 10.1016/s0959-8049(02)00099-0. PMID: 12091060.
5. Nakaya N. Effect of psychosocial factors on cancer risk and survival. *J Epidemiol*. 2014;24(1):1-6. doi: 10.2188/jea.je20130124. Epub 2013 Nov 23. PMID: 24270060.
6. Kruger S, Ilmer M, Kobold S, Cadilha BL, Endres S, Ormanns S, Schuebbe G, Renz BW, D'Haese JG, Schloesser H, Heinemann V, Subklewe M, Boeck S, Werner J, von Bergwelt-Baildon M. Advances in cancer immunotherapy 2019 - latest trends. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38(1):268. doi: 10.1186/s13046-019-1266-0. PMID: 31217020.
7. Goding Sauer A, Siegel RL, Jemal A, Fedewa SA. Current Prevalence of Major Cancer Risk Factors and Screening Test Use in the United States: Disparities by Education and Race/Ethnicity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019 (4):629-642. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-1169. PMID: 30944145
8. National Cancer Institute. <https://cancercontrol.cancer.gov/brp/tcrb/tus-cps/results/data1819/2018-19-Data-Brief>
9. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T, Levin TR, Lieberman D, Robertson DJ. Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol*. 2017 (7):1016-1030. doi: 10.1038/ajg.2017.174. PMID: 28555630.
10. Zorzi M, Hassan C, Selby K, Rugge M. Do not leave FIT positives alone! *Am J Gastroenterol*. 2018 (6):913. doi: 10.1038/s 41395-018-0019-6. PMID: 29476084.
11. AIOM - Linee Guida: <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom/>
12. FAVO - <https://www.favo.it/>
13. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. James D. Brierley (Editor), Mary K Gospodarowicz (Editor), Christian Wittekind (Editor) ISBN: 978-1-119-26357 - December 2016. Publisher Wiley-Blackwell
14. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, Washington KM, Carneiro F, Cree IA; WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020 (2):182-188. DOI: 10.1111/his.13975
15. Malone ER, Oliva M, Sabatini PJB, Stockley TL, Siu LL. Molecular profiling for precision cancer therapies. *Genome Med*. 2020 (1):8. doi: 10.1186/s13073-019-0703-1. PMID: 31937368.

4.3 La diffusione degli screening oncologici in Italia: aggiornamento al 2019

Paola Armaroli¹, Giuseppe Gorini², Manuel Zorzi³, Marco Zappa⁴, Paola Mantellini^{2,4}

¹Centro Prevenzione Oncologica (CPO) Piemonte Città della Salute e della Scienza, Torino

²Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica (ISPRO) - Firenze

³Registro Tumori del Veneto, Azienda Zero Padova

⁴Osservatorio Nazionale Screening (ONS), ISPRO Firenze

L'attività svolta dai programmi di screening oncologico, che sono compresi tra i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA-DPCM 12 Gennaio 2017), viene monitorata attraverso una survey effettuata annualmente dall'Osservatorio Nazionale Screening (ONS)¹ per conto del Ministero alla Salute. Gli screening oncologici per il tumore della mammella, della cervice uterina e del colon-retto sono rivolti rispettivamente alle donne di età compresa tra 50 e 69 anni, a quelle tra 25 e 64 anni e agli uomini e alle donne di età compresa tra 50 e 69 anni. Nel 2019 le persone invitate complessivamente sono state oltre 13 milioni (13.392.133), mentre i test di screening effettuati sono stati

5.825.396. Se confrontato con il 2018, il dato 2019 si conferma stabile per quanto riguarda lo screening cervicale e quello coloretale, mentre è in aumento per quanto attiene allo screening mammografico. Inoltre, sebbene si confermi il gradiente Nord-Sud osservato negli anni precedenti, nel 2019 si osserva un miglioramento di questo indicatore nella macro area Sud sia nello screening cervicale che in quello mammografico.

Screening mammografico – Anno 2019

La Tabella 16 riporta i dati dell'estensione effettiva degli inviti (proporzione della popolazione bersaglio annuo che ha effettivamente ricevuto un invito nel corso del 2018) nella fascia di età 50-69. Come anticipato, nel 2019 la copertura raggiunta nel 2019 ha registrato un incremento di 5 punti percentuali rispetto al 2018 attestandosi all'89,1% (3.382.635 inviti). Sia al Nord (101,7%) che al Centro (98,5%) la copertura è migliorata di circa 2-3 punti percentuali rispetto allo scorso anno, mentre l'aumento più vistoso si è registrato al Sud con un incremento di quasi sette punti percentuali (66,3% nel 2019 versus 59% nel 2018). La partecipazione corretta per inviti inesitati e per esclusioni motivate raggiunge il 57,8% con un differenziale di 26 punti percentuali fra Nord e Sud.

Nel corso del 2019 l'insieme di queste attività ha portato alla individuazione di 8.300 carcinomi di cui 2.443 invasivi di dimensioni inferiori ai 10 mm. Anche per quest'anno la percentuale di trattamenti chirurgici conservativi nei tumori invasivi inferiori ai 2 cm è stata pari all'84% al limite della soglia di accettabilità raccomandata dell'85%. Nel 2019 alcune regioni o singoli programmi hanno continuato ad invitare allo screening anche le donne di età 45-49 (con intervallo annuale) e 70-74 (con intervallo biennale) con modalità organizzative diverse. Per quanto riguarda la classe 45-49, nel 2019 sono state invitate 368.761 donne (ben 87.000 in più rispetto all'anno precedente) e pari a circa il 15% della popolazione bersaglio. La regione Emilia Romagna ha una copertura molto elevata in questa fascia di età pari all'89%, seguita dal Piemonte (34%), Valle D'Aosta (30%), Toscana (21%) e Lombardia e Basilicata (16%). Complessivamente, circa i due terzi delle donne invitate hanno accettato l'invito (238.382, oltre 58.000 in più rispetto all'anno precedente). Per quanto riguarda le 70-74enni, nel 2019 ne sono state invitate 295.572 (circa 25.000 in più rispetto all'anno precedente) e pari a circa il 34% della popolazione target. Di queste 197.279 (18.000 in più rispetto al 2018) hanno risposto all'invito con una partecipazione di circa il 67%. Emilia-Romagna,

	Estensione degli inviti	Partecipazione all'invito
Nord	102%	67%
Centro	99%	57%
Sud-Isole	66%	41%
Italia (totale)	89%	58%

TABELLA 16. Estensione effettiva dello screening mammografico (% di donne di età 50-69 che ricevono la lettera di invito rispetto alla popolazione target nel 2019) e partecipazione (% di donne che si sottopongono al test in seguito alla lettera di invito), per area geografica

Fonte: survey ONS

Lombardia e Umbria hanno raggiunto valori di estensione molto rilevanti e pari rispettivamente al 97%, 86% e 83%.

Screening coloretale – Anno 2019

Nel 2019 quasi 6 milioni di cittadini (5.921.032) di età compresa tra i 50 e i 69 anni sono stati invitati a eseguire il test di screening per la ricerca del sangue occulto (SOF). Inoltre, sono stati invitati a eseguire il SOF altri 430.748 di cittadini di età compresa fra i 70 e i 74 anni (7% del totale), in particolare in Lombardia e in Lazio. Il Piemonte invece ha invitato allo screening tramite rettosigmoidoscopia 68.417 soggetti 58enni, proponendo successivamente il SOF a coloro che non accettano la rettosigmoidoscopia (l'adesione alla sigmoidoscopia nel 2019 è stata del 23%).

Considerando entrambe le modalità di invito, l'estensione degli inviti è risultata stabile, essendo stato invitato il 75% della popolazione target (Tabella 17). La copertura della popolazione è stata del 91,4% e del 95,5% nelle regioni del Nord e del Centro, mentre al Sud si osserva un valore pari al 43,5%, stabile rispetto all'anno precedente.

Le persone che hanno risposto all'invito sono state complessivamente 2.359.061 (2.345.725 a SOF e 13.336 a rettosigmoidoscopia). La partecipazione complessiva al SOF si attesta al 40,5%, con più di venti punti percentuali di differenza fra Nord e Sud (Tabella 17). Si conferma la differenza in adesione tra i due sessi, con un valore del 38,5% negli uomini e del 42,8% nelle donne.

L'attività di screening ha portato all'individuazione e al trattamento complessivamente di 2.916 carcinomi e di 18.055 adenomi avanzati. È stato possibile trattare con sola resezione endoscopica il 14,6% dei carcinomi, evitando per questi pazienti l'intervento chirurgico o la necessità di una terapia medica.

Screening cervicale – Anno 2019

Nel 2019 sono state invitate allo screening cervicale 3.820.049 donne di età compresa tra i 25 ed i 64 anni, attestandosi quindi l'estensione degli inviti all'89%, stabile rispetto al 2018. Come nell'anno precedente si è tenuto conto del diverso intervallo previsto per il test HPV (5 anni) rispetto al Pap test (3 anni). Seppure il numero complessivo degli inviti sia leggermente diminuito rispetto all'anno precedente (quasi 132.000 mila in meno) la copertura non si è ridotta per effetto dell'allungamento dell'intervallo di screening in seguito all'introduzione progressiva del test HPV come

	Estensione degli inviti	Partecipazione all'invito
Nord	91%	50%
Centro	95%	35%
Sud-Isole	44%	28%
Italia (totale)	75%	40%

TABELLA 17. Estensione degli inviti allo screening coloretale (% di soggetti di età 50-69 che ricevono la lettera di invito rispetto alla popolazione target nel 2019) e partecipazione (% di soggetti che si sottopongono al test in seguito alla lettera di invito), per area geografica

Fonte: survey ONS

test primario di screening. Si conferma l'aumento dei programmi attivi con HPV a livello nazionale. Infatti, 1.623.126 donne, quasi 124.000 in più rispetto all'anno precedente, sono state chiamate a effettuare il test HPV, mentre 2.196.923 sono state invitate a Pap test. Rispetto all'anno precedente si osservano fluttuazioni della copertura per macro area con un calo di circa 7 punti percentuali al Nord, una sostanziale stabilità al Centro e un aumento di 10 punti percentuali al Sud. Le donne che hanno effettuato un test di screening sono state 1.496.872 con una partecipazione complessiva media del 40%, ma con differenziali molto rilevanti tra Nord (51%), Centro (41%) e Sud (30%) (Tabella 18). Queste attività combinate hanno portato, nel 2019, all'individuazione e al trattamento di 6.899 lesioni CIN II+.

	Estensione degli inviti	Partecipazione all'invito
Nord	83%	51%
Centro	115%	41%
Sud-Isole	83%	30%
Italia (totale)	89%	41%

TABELLA 18. Estensione effettiva dello screening cervicale (% di donne di età 25-64 che ricevono la lettera di invito rispetto alla popolazione target nel 2019) e partecipazione (% di donne che si sottopongono al test in seguito alla lettera di invito), per area geografica

Fonte: survey ONS

Ringraziamenti

Un ringraziamento al CPO del Piemonte (survey sullo screening cervicale), all'Azienda Zero del Veneto (survey sullo screening coloretale), all'ISPRO Firenze (survey sullo screening mammografico).

BIBLIOGRAFIA

1. www.osservatorionazionale screening.it

4.4 Verso un mondo HPV free: strategie internazionali, da implementare a livello nazionale, per l'eliminazione del cancro cervicale

Giovanna Elisa Calabrò¹, Walter Ricciardi¹

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

Introduzione

L'infezione da Papillomavirus Umano (HPV) è l'infezione sessualmente trasmessa più diffusa in entrambi i sessi¹. L'International Agency for Research on Cancer (IARC) già nel 1995 ha inserito l'HPV tra gli agenti cancerogeni per l'uomo², potendo determinare tumori a livello di più distretti: principalmente quelli della cervice uterina e, inoltre, pene, vulva, vagina, ano e distretto testa-collo (in modo particolare orofaringe)³. Si stima, infatti, che l'HPV sia responsabile di quasi il 100% dei tumori della cervice uterina, dell'88% dei tumori anali, del 70% dei tumori vaginali, del 50% dei tumori del pene e del 43% dei tumori vulvari⁴.

Secondo i dati riportati dall'International HPV Reference Center sono più di 225 i tipi di HPV ad oggi identificati⁵. In base alla loro capacità di causare lesioni precancerose, questi sono classificati come HPV ad alto rischio (High-Risk HPV – HR-HPV) e a basso rischio (Low-Risk – LR). La maggior parte delle infezioni diagnostiche è dovuta ai genotipi oncogeni HR-HPV, ovvero HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82. Nello specifico, i genotipi HPV 16 e 18 sono correlati a circa il 70% di tutti i tumori cervicali in tutto il mondo e i tipi 31, 33, 45, 52 e 58 causano un ulteriore 20%⁶. I genotipi a “basso rischio”, invece, sono principalmente rappresentati da HPV 6 e HPV 11 e sono più comunemente responsabili di lesioni proliferative benigne o di basso grado quali epidermodisplasia verruciforme a livello cutaneo oppure condilomi a livello della mucosa genitale, oppure papillomi nelle mucose respiratoria, orale e congiuntivale^{7, 8}.

Sebbene la maggior parte delle infezioni da HPV decorra in maniera transitoria e asintomatica, la persistenza dell'infezione può determinare l'insorgenza di lesioni benigne e maligne della cute e delle mucose⁹. Tra le lesioni maligne si distinguono le lesioni precancerose - a carico della cervice uterina, CIN (Cervical Intraepithelial Neoplasia); a carico della vagina, VaIN (Vaginal Intraepithelial Neoplasia); a carico della vulva, VIN (Vulvar Intraepithelial Neoplasia); a carico dell'ano, AIN (Anal Intraepithelial Neoplasia); a carico del pene, PeIN (Penile Intraepithelial Neoplasia) - e quelle cancerose⁸.

La maggior parte delle infezioni da HPV, quindi, è transitoria ma molto dipende dal genotipo, oltre che da altri fattori concomitanti¹⁰. Il 60-90% delle infezioni, sia da genotipi oncogeni che non oncogeni, si risolve spontaneamente nell'arco di 1-2 anni dal contagio⁸. L'infezione mostra un picco principale nelle giovani donne, intorno ai 25 anni di età, ed un secondo picco intorno ai 45 anni⁹. Il secondo picco di incidenza non è solo dovuto a slatentizzazione di infezioni persistenti di lunga durata ma, con ogni probabilità, anche a infezioni di nuova acquisizione¹¹. Negli uomini, invece, la prevalenza rimane costante nel corso della vita⁸.

Il burden delle malattie HPV-correlate risulta, quindi, rilevante. Si stima che in Ita-

lia circa l'8,5% di tutti i tumori riconosca un'eziologia infettiva e quasi 5.000 casi/anno sono attribuiti ad infezioni croniche di ceppi oncogeni del virus HPV, in particolare i tumori della cervice uterina e una quota variabile di quelli di ano, vagina, vulva, pene, cavità orale, faringe e laringe¹². Tra questi, in particolare, il ruolo causale dell'HPV è riconosciuto nel 100% dei tumori della cervice uterina (2.400 nuovi casi stimati nel 2020, pari all'1,3% di tutti i tumori incidenti nelle donne)¹³.

Le patologie HPV-correlate si correlano anche ad un importante burden economico in quanto sono gravate da costi diretti – rappresentati dalla diagnostica di approfondimento (colposcopia, biopsie), dalle visite di controllo, dai trattamenti e dalle eventuali ospedalizzazioni – e da costi indiretti – che si riferiscono alle giornate di lavoro perse dai pazienti e dai loro familiari e dal carico assistenziale – considerevoli⁸. Nel 2018 i costi diretti totali correlati alle infezioni da HPV in Italia ammontavano a 542,7 milioni di euro all'anno, con un range di 346,7- 782,0 milioni di euro¹⁴.

Lo sviluppo di vaccini in grado di prevenire le infezioni da HPV, e di conseguenza l'evoluzione a lesioni precancerose, ha offerto la possibilità, per la prima volta in oncologia, di intervenire nei soggetti sani con una vera e propria prevenzione primaria⁹. I vaccini disponibili per la prevenzione delle infezioni da HPV sono^{6,9}: il vaccino bivalente che protegge dai genotipi 16 e 18; il vaccino quadrivalente che protegge dai genotipi HPV 6, 11, 16 e 18; il vaccino nonavalente che, oltre ai tipi HPV 6, 11, 16, e 18, include i tipi 31, 33, 45, 52 e 58, cioè quelli a elevato rischio oncogeno più diffusi, in ordine di frequenza, dopo i tipi 16 e 18.

Altra importante arma di prevenzione (secondaria) per le lesioni HPV-correlate è rappresentata dallo screening che si effettua, oggi, mediante, due test quali il test di Papanicolau (Pap-test) e il test-HPV (o HPV-DNA). Un terzo metodo da ricordare è rappresentato dall'ispezione con acido acetico (Visual Inspection with Acetic acid – VIA), raccomandato per i Paesi a basso reddito per il suo basso costo e la complessiva buona performance⁷.

Grazie alla vaccinazione e alle campagne di screening, su scala globale i tassi di incidenza del tumore della cervice uterina risultano costantemente in calo di circa il 2% all'anno e anche la mortalità mostra un trend in diminuzione, in funzione della diagnosi precoce delle lesioni mediante lo screening e, quindi, del trattamento precoce delle stesse¹⁵.

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

Burden globale del cancro cervicale

Il cancro cervicale è oggi il quinto tumore più comune a livello mondiale, con un tasso di incidenza standardizzato per età pari a 13,3 per 100.000 donne (Fig. 25)¹⁶. Tutti i paesi sono interessati, ma incidenza, prevalenza e mortalità per questo tumore sono maggiori nei paesi a basso e medio reddito (Figure 26-28) i tassi di incidenza standardizzati per età variano da 75 per 100.000 donne nelle donne dei paesi a più alto rischio, a meno di 10 per 100.000 donne in quelli a più basso rischio. Inoltre, la percentuale di

donne con cancro del collo dell'utero che muoiono a causa della malattia è superiore al 60% in molti paesi a basso e medio reddito, valore più del doppio rispetto a quello di molti paesi ad alto reddito dove raggiunge il 30%. Sempre secondo le stime riportate dall'OMS¹⁸, nei prossimi anni (stima dal 2018 al 2030) il numero annuale di nuovi casi di cancro cervicale dovrebbe aumentare da 570.000 a 7.000.000. Nello stesso periodo il numero annuo di decessi aumenterà da 311.000 a 400.000. La stragrande maggioranza di questi incrementi sarà a carico delle donne dei paesi a basso e medio reddito. Questi dati riflettono, quindi, la gravità del divario globale nella morbilità e mortalità del cancro della cervice uterina.

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

Il cancro cervicale è una malattia prevenibile mediante vaccinazione ed è anche curabile se diagnosticato precocemente e trattato adeguatamente. Tuttavia rimane uno dei tumori più frequenti nonché una fra le principali cause di morte per tumore nelle donne di tutto il mondo.

Esistono misure comprovate ed economicamente sostenibili per eliminare il cancro cervicale che, tuttavia, ad oggi, non sono state ampiamente implementate neanche in quei Paesi in cui il carico di malattia è più elevato. Tali misure, per essere efficaci, devono essere promosse a livello di singola Nazione seguendo una strategia promossa a livello globale¹⁸.

Il 19 maggio 2018 il Direttore Generale dell'OMS, il dott. Tedros Adhanom Ghebreyesus, ha lanciato un appello globale per l'eliminazione del cancro cervicale sottolineando quando segue *“Through cost-effective, evidence-based interventions, including human papillomavirus vaccination of girls, screening and treatment of precancerous lesions, and improving access to diagnosis and treatment of invasive cancers, we can eliminate cervical cancer as a public health problem and make it a disease of the past.”*

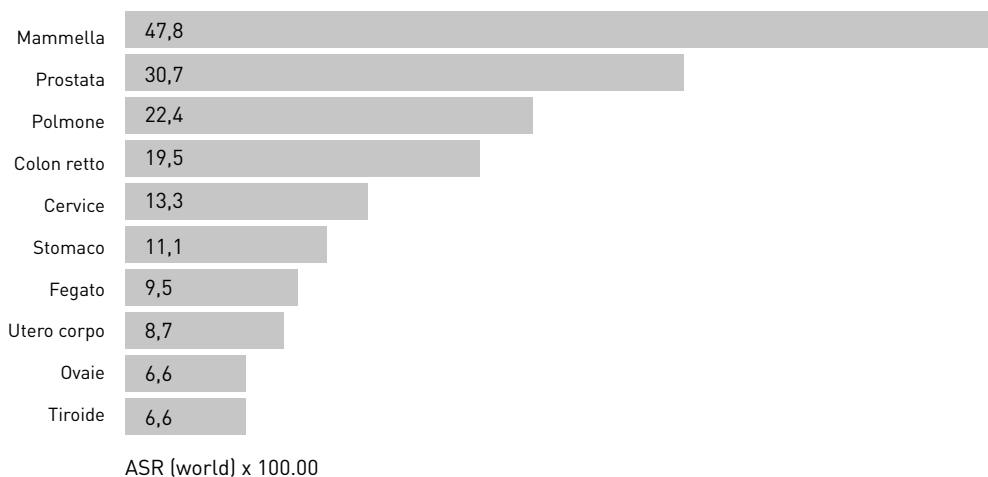


FIGURA 25. Tassi di incidenza standardizzati per età stimati nel 2020, a livello globale, entrambi i sessi, tutte le età¹⁶

FIGURA 26. Tassi di incidenza standardizzati per età stimati nel 2020, a livello globale

Tumore cervice uterina, donne, tutte le età¹⁷



ASR (world) x 100.000

≥25,2

16,7-25,2

11,7-16,7

7,0-11,7

<7,0

Non applicabile

Dati mancanti

FIGURA 27. Numero stimato di casi prevalenti (5 anni) nel 2020, a livello globale

Tumore cervice uterina, donne, tutte le età¹⁷



ASR (world) x 100.000

≥57,7

42,3-57,7

31,5-42,3

20,7-31,5

<20,7

Non applicabile

Dati mancanti

FIGURA 28. Tassi di mortalità stimati, standardizzati per età, nel 2020, a livello globale.

Tumore cervice uterina, donne, tutte le età¹⁷



ASR (world) x 100.000

≥16,4

9,0-16,4

5,7-9,0

2,8-5,7

<2,8

Non applicabile

Dati mancanti

Questo appello è stato formalizzato e recepito nel corso della Assemblea mondiale della Sanità (World Health Assembly-WHA) del 3 agosto 2020 e l'OMS ha ufficialmente lanciato una strategia globale per accelerare l'eliminazione del cancro cervicale, definendone gli obiettivi per il periodo 2020-2030¹⁸. La strategia globale per eliminare il cancro cervicale, proposta dall'OMS, prevede che tutti i Paesi lavorino per raggiungere un'incidenza del tumore inferiore a 4 su 100.000 donne. Questo attraverso il raggiungimento, entro il 2030, e il mantenimento dei seguenti obiettivi (Tab. 19): 90% della copertura per la vaccinazione anti-HPV, 70% dello screening per il cancro cervicale e 90% del corretto trattamento e follow-up delle donne con tumore invasivo¹⁸.

L'OMS ha, quindi, avviato la battaglia per l'eliminazione mondiale dell'HPV e dei tumori ad esso correlati, raccomandando un approccio ad ampio spettro, che prevede azioni di prevenzione e controllo delle infezioni non limitato a target ristretti di popolazione o fasce di età, ma diretta alla popolazione nella sua interezza¹⁸. Al fine di raggiungere l'obiettivo, l'OMS ha sviluppato numerose raccomandazioni e strumenti e collabora globalmente con i Paesi per la ricerca delle strategie migliori per specifici territori. Se conquistato, infatti, tale traguardo comporterebbe 5 milioni in meno di decessi entro il 2050¹⁹.

Il primo Paese che ha risposto in maniera esemplare alla Call for Action è stato l'Australia. Già nel 2007 l'Australia è stato uno dei primi paesi a introdurre un programma nazionale di vaccinazione contro l'HPV finanziato con fondi pubblici e da allora ha raggiunto un'elevata copertura vaccinale per entrambi i sessi²⁰⁻²³. Nel 2018, il vaccino quadrivalente è stato sostituito da un ciclo di due dosi del vaccino nonavalente²⁴ in quanto in grado di proteggere dai tipi di HPV implicati in circa il 90% dei casi di cancro cervicale²⁵. In Australia si prevede che questo vaccino, somministrato nel contesto dello screening primario per HPV, riduca del 10%, rispetto al vaccino quadrivalente, il rischio di carcinoma cervicale nelle coorti vaccinate e del 52% nelle coorti non vaccinate²⁶. Con questa strategia, si potrebbe, in futuro, raccomandare uno screening meno frequente per le donne a cui è stato offerto il vaccino nonavalente da adolescenti; potenzialmente, questa frequenza potrebbe essere di uno o due screening nell'arco della vita^{27, 28}.

Inoltre, il 1° dicembre 2017, lo screening cervicale organizzato in Australia è passa-

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

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

TABELLA 19. Vision OMS per “un mondo libero dal cancro cervicale entro il 2030”¹⁸

to dallo screening basato sull'esame citologico ogni 2 anni per le donne di età compresa tra 18-20 anni e 69 anni, ad un programma che prevede lo screening con HPV-DNA test ogni 5 anni per le donne di età compresa tra 25 e 69 anni e "test di uscita" per le donne di età compresa tra 70 e 74 anni, con genotipizzazione parziale per l'HPV 16 e 18 e triage citologico a base liquida per gli altri tipi di HPV²⁹.

Nel 2020 l'incidenza annuale del cancro cervicale in Australia era di 6,3 casi per 100.000 donne³⁰ e, con questo nuovo piano di prevenzione, potrebbe diminuire al di sotto di soglie annuali potenzialmente riconducibili ad una eliminazione del tumore e nello specifico: al di sotto di 6 nuovi casi per 100.000 donne (soglia per tumore raro) oppure al di sotto di 4 nuovi casi per 100.000 donne. Probabilmente l'Australia sarà uno dei primi paesi a raggiungere questi parametri di riferimento per l'eliminazione del cancro cervicale.

Recentemente è stato pubblicato un report sullo stato dell'arte della strategia di eliminazione del cancro cervicale In Australia, che propone il monitoraggio dei dati basato su 11 indicatori chiave raggruppati in 4 componenti (Disease Outcomes, Vaccine coverage, Screening participation, Treatment uptake), in compliance con gli obiettivi di eliminazione (90/70/90) dell'OMS³⁰. L'Australia è sicuramente leader mondiale nel controllo del cancro cervicale e la sua esperienza potrebbe essere presa come modello di riferimento dagli altri Paesi al fine di raggiungere l'obiettivo globale di eliminazione del cancro cervicale.

Ad ogni modo, anche altri Paesi hanno messo in atto le loro strategie per rispondere alla Call for Action dell'OMS. Tra questi ritroviamo il Canada³¹, l'Africa^{32, 33} e l'Europa^{34, 35}.

La risposta dell'Unione Europea alla "Call for action" dell'OMS

L'Unione Europea ha recepito tempestivamente gli obiettivi dell'OMS e il 3 febbraio 2021 ha pubblicato un Piano europeo per la lotta contro il cancro ("Europe's Beating Cancer Plan")³⁵. Il Piano propone l'adozione di azioni relative a ogni stadio della malattia: la prevenzione, la diagnosi, il trattamento e la qualità della vita di pazienti e sopravvissuti. Con riguardo al tumore della cervice uterina, il Piano si propone di sostenere gli sforzi degli Stati membri per estendere la vaccinazione a tutti gli adolescenti, al fine di raggiungere una copertura vaccinale di circa il 90% entro il 2030, con l'obiettivo di eliminare il cancro cervicale ed altri tumori causati da HPV³⁴.

Anche la European CanCer Organisation (ECCO) ha lanciato una call for action per l'eliminazione dei cancri HPV-correlati nell'Unione Europea³⁵. La Case for Action di ECCO declina in maniera dettagliata le aree di intervento e gli obiettivi che i Paesi Membri dovrebbero intraprendere, per quanto riguarda la prevenzione primaria grazie alle vaccinazioni e, nello specifico, propone quanto segue:

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

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

- entro il 2030, almeno il 70% delle donne in Europa dovranno essere state sottoposte, nei precedenti 5 anni, ad uno screening del tumore cervicale con un adeguato test HPV ad alta precisione. Tale copertura dovrebbe essere raggiunta, come minimo, all'età di 35 e di 45 anni, come parte di un programma di screening organizzato;
- entro il 2025, tutti i Piani Nazionali di lotta al cancro nei paesi europei dovrebbero includere azioni per il raggiungimento dell'obiettivo di screening del 70%, se non già raggiunto.

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

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

Il Case for Action si rivela un documento molto completo che delinea, per i Paesi Membri, altri importanti obiettivi che riguardano anche il ruolo delle società scientifiche, dei pazienti e dei cittadini: i Paesi Membri dovranno impostare importanti campagne di HPV awareness, oltre che piani di comunicazione e di contrasto alle fake news³⁵.

Anche la ricerca scientifica per la lotta contro il cancro rappresenta un obiettivo prioritario della Commissione Europea che come parte integrante dello Europe Framework Programme for Research and Innovation (2021-2027), ha posto particolare attenzione a questa priorità di sanità pubblica mediante l'intensa attività scientifica del Mission Board for Cancer. Infatti, nel recente documento del Board³⁶ ritroviamo tra le 13 raccomandazioni proposte dagli esperti quella relativa a "Sostenere lo sviluppo e l'attuazione di strategie e politiche efficaci per la prevenzione del cancro negli Stati membri e nell'UE".

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

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

In Italia, coerentemente con le raccomandazioni dell'OMS, nel 2006, il Consiglio Superiore di Sanità ha identificato l'età preadolescenziale (12° anno) come il target primario per effettuare la vaccinazione e ritenuto opportuno includere nell'offerta anche altre fasce d'età come target secondari. Con l'intesa Stato-Regioni del 20/12/2007, è stata avviata sul territorio nazionale l'offerta attiva e gratuita alle ragazze nel 12° anno di età come target primario, lasciando alle Regioni l'opportunità di estendere l'offerta attiva alle ragazze in altre fasce d'età. L'estensione della vaccinazione al target maschile è stata inserita nel Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019³⁷. Il Piano, ancora in vigore, raccomanda la vaccinazione anti-HPV:

- nel 12° anno di vita per tutta la popolazione (donne e uomini);
- nelle donne in età fertile, in particolar modo al 25° anno di età anche utilizzando l'occasione della chiamata al primo screening per il tumore della cervice uterina;

- in tutti i soggetti a rischio per determinati comportamenti o condizioni (Men who have Sex with Men – MSM).

Secondo quanto riportato nel PNPV 2017-2019, la sanità pubblica odierna si pone come obiettivo l'immunizzazione, mediante coperture vaccinali per ciclo completo di anti HPV, $\geq 95\%$ di adolescenti di entrambi i sessi, al fine di raggiungere la massima protezione da tutte le patologie HPV-correlate prevenibili.

Per quanto riguarda gli screening, invece, il Piano Nazionale di Prevenzione (PNP) 2014-2018 del Ministero della Salute³⁸, prevedeva che tutte le regioni entro il 2018 passassero dal Pap-test al test-HPV come test primario per le donne dai 30-35 anni. Secondo i dati dell'Osservatorio Nazionale Screening (ONS) aggiornati a fine 2017³⁹, le regioni al passo con le previsioni sono state solo Emilia-Romagna, Piemonte, Veneto, Toscana, Umbria e Basilicata. Il PNP 2020-2025 prevede di proseguire nel completamento di tale transizione in tutte le regioni⁴⁰.

Purtroppo, secondo quanto riportato nel Terzo Rapporto sui ritardi accumulati dai programmi di screening italiani in seguito alla pandemia da Covid-19 (aggiornato al 31 Dicembre 2020), la diminuzione dei test di screening, determinata sia dalla riduzione degli inviti che dalla minor partecipazione, permette di stimare che le lesioni tumorali che potrebbero subire un ritardo diagnostico ammontano a 2.782 lesioni CIN2+ della cervice uterina⁴¹.

Allo stesso modo, abbiamo assistito durante l'emergenza sanitaria da Covid-19, alla riduzione o sospensione delle attività vaccinali a livello nazionale e globale⁴². Secondo i dati raccolti da OMS, UNICEF, GAVI, e dal Sabin Vaccine Institute, da marzo 2020 l'esecuzione delle attività vaccinali di routine è stata ostacolata in maniera sostanziale in almeno 68 Paesi del mondo. Oltre la metà (53%) dei 129 Paesi in cui sono disponibili dati, ha riportato interruzioni dei servizi vaccinali da moderate a severe, o una loro sospensione totale, tra marzo e aprile 2020⁴².

Recentemente sono stati pubblicati dal Ministero della Salute i dati sulle coperture vaccinali anti-HPV nazionali e regionali, aggiornate al 31 dicembre 2019, per le coorti di nascita 1995-2007⁴³. Per la coorte di nascita 2005 (popolazione femminile) i dati di copertura si assestano al 62,11% per la prima dose e al 66,63% per il ciclo completo. Invece, per la coorte di nascita 2007 (popolazione femminile) i dati si assestano al 49,97% per la prima dose e al 41,60% per il ciclo completo. La copertura vaccinale per HPV resta, quindi, inferiore alla soglia ottimale prevista dal PNPV 2017-2019 che identifica, per la coorte femminile, una soglia del 95%. I dati pubblicati dal Ministero della Salute confermano, ancora oggi, l'ampia variabilità tra le Regioni e Province Autonome, sottolineando la necessità di interventi mirati.

Recentemente, sono stati pubblicati i risultati di uno studio italiano^{44,45}, che ha permesso di sviluppare un consenso tra i principali esperti nel campo della prevenzione e del controllo delle malattie legate all'HPV in relazione a: promozione della vaccinazione in coorti aggiuntive e strategie per aumentare la copertura vaccinali anti-HPV tra gli adolescenti.

Per quanto riguarda gli ulteriori target per la vaccinazione anti-HPV, è emersa una chiara indicazione sull'inclusione delle donne trattate per pregresse lesioni HPV-correlate e delle donne di 25 anni e in età fertile precedentemente non vaccinate. Inoltre, è stata sottolineata la necessità di iniziative di catch up per raggiungere ragazzi e ragazze

che hanno “perso” l’opportunità vaccinale in età ammissibile. In particolare, ragazze e ragazzi di 18 anni sono stati identificati come la coorte più adatta e l’offerta gratuita è stata considerata un requisito importante. L’offerta della vaccinazione anti-HPV a coorti aggiuntive rappresenta una rilevante opportunità per aumentare il livello di immunizzazione contro l’HPV e, quindi, per ridurre il burden clinico-epidemiologico ed economico delle malattie HPV-correlate.

Sempre in Italia, è stata condotta una valutazione HTA sulla vaccinazione anti-HPV nelle donne già trattate per lesioni HPV-correlate⁴⁶. Dall’analisi economica effettuata nell’ambito del report di HTA citato, è stato possibile calcolare il risparmio ottenibile in caso di estensione della raccomandazione alla vaccinazione anti-HPV, con vaccino 9-valente, anche alle pazienti trattate per pregressa lesione HPV-correlata. Tale estensione comporterebbe una minore spesa per il SSN pari a €108.373,62 nell’intervallo temporale considerato (5 anni), dovuta alla ridotta insorgenza di lesioni HPV-correlate a seguito della vaccinazione nonché alla minore insorgenza di parti pretermine dovuti alla lesione da HPV. Alla luce di tali risultati è possibile affermare come sia auspicabile un incremento dell’utilizzo della vaccinazione anti-HPV anche nelle donne trattate per lesioni HPV-correlate, nonché un incremento nel tasso di utilizzo di tale strategia vaccinale nel contesto di prevenzione italiano.

Negli ultimi anni la vaccinazione anti-HPV ha portato, nei paesi ad alto reddito, a una drastica riduzione dell’infezione da HPV e delle patologie cervicali associate. Se tutti i paesi con un grave carico di malattia introducessero il vaccino a livello nazionale, si potrebbe proteggere la stragrande maggioranza delle donne e delle ragazze maggiormente a rischio. Anche per le donne che hanno superato l’età target della vaccinazione sono stati compiuti progressi nello screening e nel trattamento delle lesioni cervicali precancerose, ma è necessario accelerare ulteriormente questo slancio per ridurre, in tutto il mondo, l’incidenza e la mortalità legate al cancro cervicale. Pertanto, risorse umane e finanziarie dovranno essere destinate al raggiungimento di un grado di copertura elevato tra tutte le donne, comprese quelle emarginate ed in condizioni socio-economiche svantaggiate, ed anche in precise coorti di popolazione come quella delle donne trattate per pregresse lesioni HPV-correlate. Per raggiungere questi obiettivi sono state proposte le seguenti azioni chiave⁴⁷:

1. sfruttare gli strumenti e le migliori pratiche che abbiamo già a disposizione a livello globale e/o locale e trasformarli in programmi nazionali;
2. cercare sinergie con altri servizi assistenziali, come ad esempio quelli per l’HIV;
3. garantire collegamenti senza soluzione di continuità tra lo screening e il trattamento delle lesioni cervicali precancerose, in modo che nessuna donna si perda al follow-up;
4. sviluppare meccanismi di finanziamento innovativi per forniture, attrezzature e formazione, essenziali per lo screening e il trattamento delle lesioni cervicali precancerose;
5. collaborare con tutte le parti interessate per garantire la fiducia della popolazione generale e dei responsabili politici nella vaccinazione contro l’HPV e nelle nuove modalità di screening e di trattamento preventivo al fine di ottenere la massima copertura vaccinale e di screening;

6. acquisire dati affidabili sui servizi di prevenzione del cancro cervicale nei sistemi di informazione sanitaria nazionale in modo che i progressi ottenuti, rispetto agli indicatori essenziali, possano essere tracciati a livello nazionale e globale e che le risorse possano essere allocate dove maggiormente necessarie;
7. laddove le risorse lo consentano, migliorare l'accesso al trattamento del cancro e alle cure palliative efficaci per coloro che non hanno beneficiato degli sforzi dei programmi di prevenzione.

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

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

BIBLIOGRAFIA

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

12. Aiom-Airtum. I Numeri del Cancro in Italia. Edizione 2018. Disponibile online: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/10/2018_NumeriCancro-operatori.pdf
13. Aiom-Airtum. I Numeri del Cancro in Italia. Edizione 2020. Disponibile online: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_Numeri_Cancro-operatori_web.pdf
14. F. S. Mennini, Gianluca Fabiano, G. Favato, P. Sciattella, P. Bonanni, C. Pinto, A. Marcellusi. Economic burden of HPV9-related diseases: a real-world cost analysis from Italy. *The European Journal of Health Economics*. March 2019
15. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine* 2012;30(Suppl 5):F12-23.
16. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, worldwide, both sexes, all ages. Disponibile online: <https://gco.iarc.fr/> (Ultimo accesso: 2 luglio 2021)
17. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Incidence, prevalence and mortality rates (World) in 2020. Disponibile online: <https://gco.iarc.fr/> (Ultimo accesso: 2 luglio 2021)
18. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. 2020. Disponibile online: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>
19. World Health Organization. "WHO releases new estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV". Disponibile online: <https://www.who.int/news/item/16-11-2020-who-releases-new-estimates-of-the-global-burden-of-cervical-cancer-associated-with-hiv>
20. Department of Health and Ageing. Immunise Australia program: human papillomavirus (HPV). February 14, 2013. Disponibile online: <http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/immunise-hpv>
21. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *J Infect Dis* 2012; 206: 1645-51;
22. Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, Drennan K, Chappell G, Saville AM. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med* 2013; 11: 227;
23. Brotherton JM, Malloy M, Budd AC, Saville M, Drennan KT, Gertig DM. Effectiveness of less than three doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical intraepithelial neoplasia when administered using a standard dose spacing schedule: observational cohort of young women in Australia. *Papillomavirus Research* 2015; 1: 59-72
24. Office of the Prime Minister of Australia. A new vaccine to strengthen the health of young Australians. Oct 8, 2017. Disponibile online: <http://parlinfo.aph.gov.au/parlInfo/search/display/display.w3p;query=ld%3A%-22media%2Fpressrel%2F5562151%22>
25. Brotherton JML, Tabrizi SN, Phillips S, et al. Looking beyond human papillomavirus (HPV) genotype 16 and 18: defining HPV genotype distribution in cervical cancers in Australia prior to vaccination. *Int J Cancer* 2017; 141: 1576-84
26. Simms KT, Laprise JF, Smith MA, et al. Cost-effectiveness of the next generation nonavalent human papillomavirus vaccine in the context of primary human papillomavirus screening in Australia: a comparative modelling analysis. *Lancet Public Health* 2016; 1: e66-75
27. Simms KT, Smith MA, Lew JB, Kitchener HC, Castle PE, Canfell K. Will cervical screening remain cost-effective in women offered the next generation nonavalent HPV vaccine? Results for four developed countries. *Int J Cancer* 2016; 139: 2771-80;
28. Pedersen K, Burger EA, Nygard M, Kristiansen IS, Kim JJ. Adapting cervical cancer screening for women vaccinated against human papillomavirus infections: the value of stratifying guidelines. *Eur J Cancer* 2018; 91: 68-75
29. Cancer Council Australia Cervical Cancer Screening Guidelines Working Party. National cervical screening program: guidelines for the management of screen-detected abnormalities, screening in specific populations and investigation of abnormal vaginal bleeding. Dec 4, 2017. Disponibile online: http://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Cervical_cancer/Screening
30. NHMRC Centre of Research Excellence in Cervical Cancer Control. Cervical Cancer Elimination Progress Report: Australia's progress towards the elimination of cervical cancer as a public health problem. 2021. Disponibile online: <https://www.cervicalcancercontrol.org.au/wp-content/uploads/2021/03/2021-C4-CRE-Elim-Report.pdf>
31. Canadian Network on HPV Prevention. Canada's role in Accelerating Global Elimination of Cervical Cancer. July 2019
32. Asemphah, Eric. "Cervical Cancer Prevalence in sub-Saharan Africa and HPV Vaccination Policy: A Public Health Grand Challenge?.". *J Cancer Immunol*. 2021. Vol 3 Issue 2:87-97
33. Ngcobo, Ntombenle, et al. "Reflection: burden of cervical cancer in Sub-Saharan Africa and progress with HPV vaccination." *Current Opinion in Immunology* 71 (2021): 21-26.
34. European Commission. Communication from the Commission to the European Parliament and the Council. Europe's Beating Cancer Plan. Feb 2021. Disponibile online: https://ec.europa.eu/health/non_communicable_diseases/cancer_en.
35. ECCO, Eliminating HPV-Caused Cancers & Diseases in Europe, 2019 Dec <https://www.ecco-org.eu/Global/News/Latest-News/2019/12/NEWS-Headlines-from-the-ECCO-event-on-HPV-caused-cancer-elimination>
36. Members of the Mission Board for Cancer; Pedro Pita Barros, Regina Beets-Tan, Christine Chomienne (co-Chair), Serban Ghiorgiu, Fiona Godfrey, Ruth Ladenstein, Marcis Leja, Tomi Mäkelä, Andres Metspalu, Martine Piccart, Walter Ricciardi (Chair), Konrad Rydzynski,

- Anne Lise Ryel, Bettina Ryll, Elisabete Weiderpass. Conquering cancer: mission possible. Report of the Mission Board for Cancer. September 2020. Disponibile online: https://ec.europa.eu/info/sites/default/files/research_and_innovation/funding/documents/ec_rtd_mission-board-report-cancer.pdf
37. Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2017-2019. Disponibile online: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf
38. Ministero della Salute. Piano Nazionale di Prevenzione (PNP) 2014-2018. Disponibile online: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2285_allegato.pdf
39. Osservatorio Nazionale Screening. Disponibile al sito: <https://www.osservatorionazionale screening.it/content/lo-screening-cervicale>.
40. Ministero della Salute. Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025. Disponibile online: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_5029_0_file.pdf
41. Paola Mantellini, Patrizia Falini, Giuseppe Gorini, Francesca Battisti, Priscilla Sassoli de Bianchi, Paola Armadori, Jessica Battagello, Paolo Giorgi Rossi, Pamela Giubilato, Carlo Senore, Leonardo Ventura, Manuel Zorzi, Martina Rossi e Marco Zappa. Rapporto sui ritardi accumulati dai programmi di screening Italiani in seguito alla pandemia da Covid 19. Terzo Rapporto aggiornato al 31 Dicembre 2020. Disponibile online: https://www.osservatorionazionale screening.it/sites/default/files/allegati/Rapporto%20ripartenza-12_20.pdf
42. Istituto Superiore di sanità. La pandemia COVID-19 e la riduzione o sospensione delle attività vaccinali a livello globale. Disponibile online: <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/covid-19-riduzione-attivita-vaccinale> (Ultimo accesso: 2 luglio 2021)
43. Ministero della Salute. Vaccinazione contro il papilloma virus (HPV) - Coperture vaccinali. Disponibile online: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_27_1_2_file.pdf (Ultimo accesso 2 luglio 2021)
44. A. Acampora, A. Grossi, A. Barbara, A. Causio, G.E. Calabrò, A. Cicchetti, C. de Waure. Strategies to achieve HPV-related disease control in Italy: results from an integrative approach. *Epidemiology Biostatistics and Public Health* - 2019, Volume 16, Number 3
45. Anna Acampora, Adriano Grossi, Andrea Barbara, Vittoria Colamesta, Francesco Andrea Causio, Giovanna Elisa Calabrò, Stefania Boccia, Chiara de Waure. Increasing HPV Vaccination Uptake among Adolescents: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Oct 30;17(21):7997.
46. Michele Basile, Paolo Bonanni, Giovanna Elisa Calabrò, Elettra Carini, Americo Cicchetti, Michele Conversano, Rosa De Vincenzo, Carlo Favaretti, Alessandro Ghelardi, Silvio Tafuri. Report di approfondimento e valutazione, con metodologia HTA (Health Technology Assessment), della vaccinazione anti-HPV nelle donne trattate per lesioni HPV-correlate. *QJPH* - 2019, Volume 8, Number 7
47. Sanchia Aranda, Seth Berkley, Sally Cowal, Mark Dybul, Tim Evans, Katja Iversen, Matshidiso Moeti, Babatunde Osotimehin, Stefan Peterson, Peter Piot, Chittaranjan N. Purandare, Michel Sidibé, Ted Trimble, Vivien Davis Tsu. Ending cervical cancer: A call to action. *Int J Gynecol Obstet* 2017; 138 (Suppl. 1): 4-6).

4.5 Gli screening oncologici in era Covid-19

Paola Mantellini^{1,2}, Patrizia Falini^{1,2}, Giuseppe Gorini¹, Francesca Battisti¹, Marco Zappa²

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

²Osservatorio Nazionale Screening (ONS), ISPRO Firenze

Introduzione

L'Osservatorio Nazionale Screening (ONS), network di centri regionali e organo tecnico di riferimento a supporto del Ministero della Salute e delle Regioni per il monitoraggio dei programmi di screening, si è proposto di monitorare l'andamento dei programmi durante la pandemia da Covid-19. Per misurare quantitativamente il ritardo accumulato e le capacità di recupero di ogni Regione si è provveduto al confronto tra il 2020 ed il 2019, pur consapevoli che trattandosi di una comparazione tra lo stesso periodo di due anni consecutivi, non si poteva in alcun modo tener conto della situazione di contesto del 2019, relativa all'obiettivo di estensione e al suo reale raggiungimento. Si ricorda che la sospensione delle prestazioni di screening si è verificata nei mesi di marzo e aprile 2020, ancorché in modo non omogeneo su tutto il territorio nazionale. A partire da maggio i programmi di screening sono stati riattivati, anche in questo caso però con tempistiche, intensità e modalità diverse fra le varie Regioni e all'interno della stessa Regione.

La survey quantitativa

Nel corso del 2020 sono state condotte 3 indagini quantitative mediante invio di una scheda ad hoc a tutti i coordinamenti regionali dei programmi di screening oncologici. Lo scopo delle survey è stato quello di confrontare il numero di inviti e di esami fatti nel 2020 con i medesimi numeri del 2019, negli stessi intervalli temporali. Inoltre è stato stimato il ritardo accumulato in "mesi standard", ovvero il numero di mesi di attività che sarebbero necessari per recuperare il ritardo accumulato se il programma andasse alla stessa velocità dell'anno precedente, ossia esaminasse mediamente per mese lo stesso numero di persone osservato nel 2019. Tale parametro si ottiene moltiplicando la proporzione di test in meno effettuati nel 2020, in un certo intervallo di tempo, per il numero di mesi che compongono il periodo. Questa misura fornisce anche il ritardo diagnostico medio delle lesioni che verranno diagnosticate allo screening, assumendo che non vi siano salti nell'ordine del reinviato e che non subentrino ritardi ulteriori.

Si è anche stimato il deficit di lesioni diagnosticate a fine 2020 rispetto all'anno precedente. La stima è stata ottenuta applicando al numero di soggetti esaminati in meno nel 2020 i tassi di identificazione regione-specifici delle lesioni oggetto dei programmi di screening (carcinomi mammari, adenomi avanzati e carcinomi coloretali, lesioni cervicali CIN2 o più gravi). Sono stati utilizzati i dati delle survey nazionali dell'Osservatorio Nazionale Screening più recenti ed in alcune regioni del Sud e per alcuni specifici programmi sono stati applicati i dati relativi alla macroarea di appartenenza. In merito alle modalità di invito nel 2019 il contatto è avvenuto solo tramite invito postale, mentre nel 2020, specialmente nella prima fase post picco pandemico, il contatto è avvenuto anche o solo tramite chiamata telefonica o sms. È stato chiesto

che i programmi segnalassero il numero delle persone contattate indipendentemente dalla modalità utilizzata, a condizione che i soggetti fossero conteggiati una sola volta (es. se un utente aveva ricevuto una lettera di invito nel periodo di sospensione, e fosse poi stato contattato telefonicamente alla ripresa delle attività, questo veniva conteggiato come un unico contatto). Infine è stata valutata la propensione degli utenti invitati a partecipare ai programmi di screening attraverso il rapporto fra la percentuale di diminuzione degli inviti e quella di esami effettuati. Infatti, se allo stesso numero di inviti corrispondesse la stessa partecipazione del 2019, il rapporto fra inviti del 2020 rispetto al 2019 corrisponderebbe al rapporto fra esami effettuati nel 2020 rispetto al 2019.

Risultati

In questo documento sono principalmente illustrati i dati relativi alla terza indagine in cui si è confrontato tutto il 2020 con l'analogo periodo del 2019. A questa ultima indagine hanno contribuito tutte le 21 Regioni e Province Autonome con la Basilicata che ha fornito solo il dato complessivo gennaio-dicembre e pertanto non è conteggiata nelle analisi per singolo periodo. In alcune specifiche situazioni i dati fanno riferimento solo ad una parte delle Aziende USL coinvolte.

Nella tabella 20 sono sintetizzati i ritardi accumulati in termini di numeri (assoluti e percentuali) degli inviti e dei test di screening effettuati in meno rispetto al 2019. I ritardi in termini di erogazione dei test di screening sono anche riportati in mesi standard.

Confrontando i tre programmi di screening è evidente che il contesto in cui il ritardo accumulato è minore è quello dello screening mammografico. Infatti a fine 2020 sono stati effettuati oltre 980.000 inviti e 669.000 esami in meno rispetto al 2019 corrispondenti al 26,6% e 37,6% rispettivamente. Relativamente ai valori percentuali dello screening del tumore del collo dell'utero si osserva una riduzione degli inviti del 33% ed una del 43,4% per quanto attiene ai Pap test e HPV test erogati. Lo screening coloretale si posiziona, per quanto riguarda gli inviti, poco al di sotto del valore percentuale dello screening cervicale, intorno al 32%. Per quanto riguarda invece i test di screening erogati in meno, questo è lo screening che "performa" peggio attestandosi al 45,5% corrispondente a 5,5 mesi standard di ritardo. È necessario sottolineare che la riduzione degli inviti attiene alla sfera meramente sanitaria nel senso che discende dalle capacità manageriali ed organizzative dei programmi di screening, mentre l'erogazione dei test di screening non dipende solo da quanto un programma è in grado

	Riduzione inviti (%)	Riduzione esami (%)	Mesi standard di ritardo
Screening cervicale	1.279.608 (33)	669.742 (43,4)	5,2
Screening mammografico	980.994 (26,6)	751.879 (37,6)	4,5
Screening coloretale	12.929.530 (31,8)	1.110.414 (45,5)	5,5

TABELLA 20. Ritardo accumulato nel 2020 rispetto al 2019 in termini di inviti, test di screening e mesi standard

di rendere accessibile l'intervento, ma anche da quanto la popolazione è disponibile ad accettarlo. Senz'altro la paura del contagio ha avuto un peso determinante sulla partecipazione ai programmi di screening.

Se ci si concentra sulle differenze tra i 3 programmi le motivazioni di tali differenze sono molteplici: sicuramente lo screening mammografico è quello che la comunità sanitaria e scientifica vive come il più critico sia perché si tratta della patologia tumorale che più affligge il sesso femminile in termini di incidenza e di mortalità, ma forse anche perché non conoscendosi precursori di malattia si intende l'intervento di screening come indirizzato ad individuare la malattia il più tempestivamente possibile. Non solo, essendo una patologia che mina in profondità anche la qualità di vita della donna, questo screening, a differenza degli altri due, riconosce più sostenitori e portatori di interesse nella comunità dei cittadini e senz'altro anche durante la pandemia forti sono state le pressioni delle Associazioni ed in particolare di quelle delle donne operate di tumore della mammella perché i programmi riprendessero in maniera intensiva la propria attività subito dopo il lockdown di marzo-aprile 2020.

Di contro osservare una riduzione nella erogazione dei test di screening per lo screening del colonretto di oltre il 45% desta forti preoccupazioni tenuto conto che si tratta dell'intervento di screening che forse più di tutti si è dimostrato cost-saving.

Se il quadro appare critico è però importante sottolineare che complessivamente gli sforzi sono stati importanti e che, sebbene il ritardo non sia stato recuperato, la velocità con cui questo si è generato si è ridotta. Nelle figure che seguono sono illustrate le differenze percentuali tra il 2020 e il 2019 dei test di screening erogati.

Per quanto riguarda lo screening mammografico si è osservato un importante contenimento nella riduzione degli esami erogati: da una riduzione del 53,6% del periodo gennaio-maggio si è passati ad una riduzione del 23,7 nell'ultimo trimestre.

Anche per lo screening cervicale l'andamento è stato lo stesso con un progressivo miglioramento (dal -55,3% dei primi 5 mesi al -28,9 degli ultimi 3 mesi).

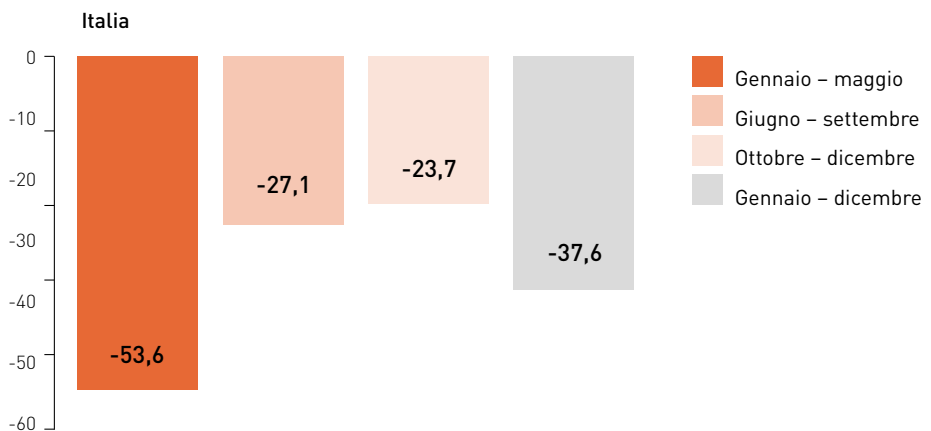


FIGURA 29. Screening mammografico: differenze % nel numero di test eseguiti per periodo 2020 vs 2019

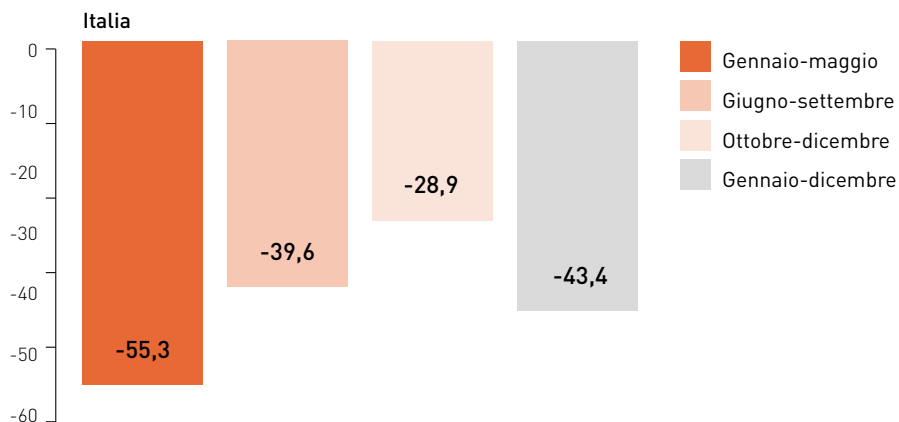


FIGURA 30. Screening cervicale: differenze % nel numero di test eseguiti per periodo 2020 vs 2019

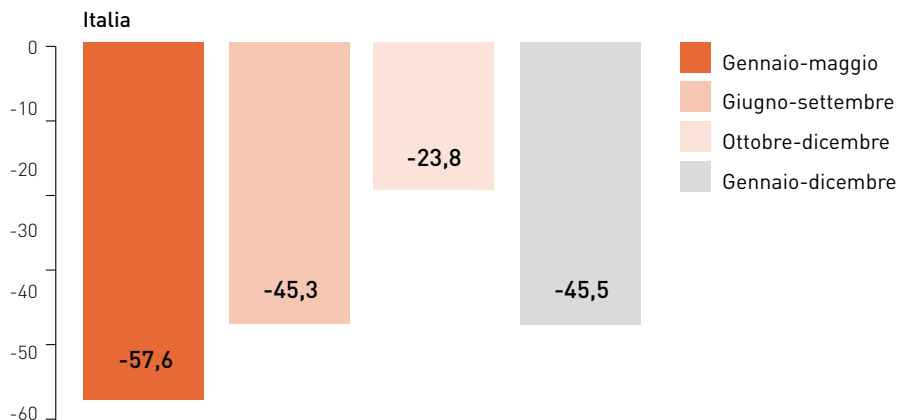


FIGURA 31. Screening coloretale: differenze % nel numero di test eseguiti per periodo 2020 vs 2019

Come per i precedenti due programmi di screening, anche per quello del colonretto il massimo degli sforzi si sono concentrati nel terzo trimestre dell'anno e si è quindi passati da una riduzione del 57,6% dei test erogati nel periodo gennaio-maggio ad una del 23,8% nel periodo ottobre-dicembre.

È importante sottolineare che, per tutti e tre i programmi di screening, nel periodo autunnale alcune Regioni sono riuscite ad erogare più test rispetto al 2019 mettendo quindi in evidenza una notevole capacità strategico-organizzativa.

Un elemento che emerge dalla analisi di dettaglio dei singoli programmi è l'estrema variabilità di erogazione degli inviti e degli esami con alcune Regioni che sono riuscite a ridurre sensibilmente, se non a recuperare, il ritardo e altre invece che lo hanno mantenuto.

Relativamente agli inviti dello screening mammografico il range varia da un -0,5% delle Marche ad un -60% della Provincia Autonoma di Trento, mentre per quanto attiene ai test mammografici il range varia da un +9,1% dell'Umbria ad un -63,3% della

Calabria. La stima di carcinomi che potrebbero aver subito un ritardo diagnostico è di 3.324.

Riguardo allo screening cervicale ed in particolare agli inviti il range varia dal +19,8% dell'Umbria al -71,3% della Basilicata, mentre in termini di test di screening il range varia dal -6,5% della Provincia Autonoma di Bolzano ad un -72,5% della Lombardia. Si stima che complessivamente le lesioni CIN2+ perse siano circa 2.782.

Infine, per quanto riguarda gli inviti dello screening del colonretto, il range varia dal +54,9% della Provincia Autonoma di Bolzano al -70,5% della Basilicata, mentre in termini di test erogati il range varia da un -0,2% dell'Umbria ad un -87,1% della Calabria. Anche in questo caso la stima delle lesioni potenzialmente "perse" è considerevole: 1.299 carcinomi e 7.474 adenomi avanzati in meno.

La valutazione della propensione alla partecipazione ha confermato i timori degli operatori di screening: una parte dei cittadini invitati ha ritenuto opportuno non partecipare ritenendo che il recarsi presso i presidi e distretti sanitari avrebbe potuto esporli maggiormente al rischio di contagio. La stima della riduzione di partecipazione rispetto al 2019 è del 15% sia per lo screening cervicale che per quello mammografico e del 20% per lo screening coloretale.

Considerazioni finali

I dati presentati forniscono un aggiornamento della stima quantitativa dei ritardi che si stanno accumulando nei programmi di screening oncologico in seguito all'epidemia di Covid-19. La prima survey ONS relativa al periodo gennaio - maggio comprendeva momenti molto diversi: gennaio e parte di febbraio erano mesi antecedenti l'emergenza epidemica, marzo ed aprile quelli del lockdown, maggio il primo mese di parziale ripresa. I mesi successivi hanno invece rappresentato un periodo di potenziale ripresa e di recupero.

Nel valutare i risultati bisogna considerare diversi elementi.

Per avere un confronto stringente sono stati presi come riferimento gli stessi mesi del 2019. Così facendo, da un lato si può andare incontro a oscillazioni casuali, dall'altro, come già anticipato, si deve tenere conto che nel 2019 la copertura dei programmi di screening non era adeguata in tutte le Regioni. In ogni caso, la differenza fra il 2020 e il 2019 rende conto del cambiamento rispetto alla "normalità" precedente.

Come già evidenziato, la riduzione del numero di persone esaminate dipende non solo dalla riduzione del numero degli inviti, ma anche dalla tendenziale minore partecipazione nella fase immediatamente precedente il lockdown e successivamente alla riapertura. Tale riduzione è dovuta, almeno in parte, alla elevata percezione del rischio infettivo da parte degli utenti, percezione che deve averli scoraggiati dal recarsi in strutture di tipo sanitario. La valutazione di questo indicatore deve comunque essere molto cauta; infatti è possibile che alcune Regioni, al momento della ripartenza, abbiano preferito concentrare gli sforzi sui cittadini che avevano già partecipato in precedenza limitando invece l'offerta a chi non aveva mai partecipato e a chi doveva essere invitato la prima volta. Inoltre, nella pratica clinica, è fortemente raccomandato che il primo invito allo screening sia seguito a distanza di qualche mese da un sollecito: in molte realtà l'invio del sollecito permette di aumentare la partecipazione di 5-6 punti percentuali. Nel 2020 quasi nessuna Regione ha adottato, date la minor disponibilità

di sedute, il meccanismo del sollecito ed è quindi possibile che una quota della ridotta partecipazione sia riconducibile anche a questo approccio.

Inoltre, per quanto riguarda lo screening cervicale bisogna considerare che, a causa del passaggio al test HPV primario, in alcune Regioni gli inviti e gli esami attesi per il 2020 erano minori.

Gli effetti del ritardo sulla diagnosi precoce sono al momento difficilmente quantizzabili e comunque differenti a seconda della patologia di interesse: le conseguenze cliniche (possibile avanzamento dello stadio alla diagnosi) potrebbero essere maggiori per lo screening mammografico e quello colorettales, ma per avere una idea più precisa è necessario che sia completata la survey 2020 dell'ONS relativamente alla proporzione di carcinomi in stadio avanzato. Per quanto riguarda lo screening cervicale è invece opportuno ricordare che le lesioni target dello screening cervicale sono lesioni pre-cancerose con un basso potenziale di trasformazione e che mediamente il tempo necessario affinché una lesione CIN3 progredisca a cancro è di diversi anni. Inoltre, se da un lato esiste la possibilità che queste lesioni progrediscano, dall'altro è anche vero che una parte di queste, soprattutto CIN2, regrediscono spontaneamente, mentre si può assumere che la gran parte si presentino uguali ad un successivo o ritardato screening. Inoltre il trattamento delle lesioni CIN3 rispetto a quelle CIN2 non implica una maggiore invasività e non comporta alcun peggioramento nella prognosi.

Anche per gli adenomi avanzati del colonretto valgono alcune delle considerazioni fatte per le lesioni precancerose della cervice uterina, cioè il ritardo diagnostico accumulato finora non causa verosimilmente un peggioramento della prognosi o comunque una maggiore morbilità se non tramite un passaggio da lesione pre-invasiva a lesione invasiva.

Le criticità evidenziate sono certamente frutto della pandemia (riduzione degli spazi fisici, dilazione dei tempi per l'esecuzione dei test), ma in alcuni casi criticità già pre-esistenti si sono accentuate. Le possibili soluzioni suggerite in occasione delle precedenti rilevazioni dell'ONS e che spaziavano da una maggiore e migliore allocazione delle risorse (tecnologiche, digitali, di personale), alla adozione di strategie di screening maggiormente orientate ad interventi di personalizzazione del rischio così come al ricorso ad approcci comunicativi adeguati allo specifico momento, non sembrano aver trovato finora la sintesi e la pianificazione necessarie ed anzi si corre il rischio che si concretizzino iniziative sporadiche non sufficientemente orientate né dal punto di vista strettamente prescrittivo né dal punto di vista dell'equità. Forse l'unica eccezione a questo quadro decisamente preoccupante è che, se anche in questo drammatico momento non sembra osservarsi una consistente attenuazione del gradiente Nord-Sud, alcune Regioni del Centro e del Sud hanno comunque dimostrato una notevole capacità di resilienza dei propri programmi. Così come si è osservato anche nella gestione della pandemia, il capitale umano può fare la differenza e proprio per questo andrebbe davvero accordato allo screening oncologico organizzato un cambio di passo degno di questa pratica di Sanità Pubblica.

4.6 Fattori di rischio comportamentali, PASSI e PASSI d'Argento

Maria Masocco, Benedetta Contoli, Valentina Minardi

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

Nota metodologica

In questo capitolo vengono riportati i risultati dei sistemi di sorveglianza PASSI e PASSI d'Argento. Entrambi questi sistemi raccolgono in continuo, attraverso indagini campionarie, informazioni sulla popolazione generale residente in Italia. Il sistema di sorveglianza PASSI è dedicato alla popolazione adulta di 18-69 anni e raccoglie informazioni su salute e fattori di rischio comportamentali connessi all'insorgenza o alle complicanze delle malattie croniche non trasmissibili e sul grado di conoscenza e adesione dei cittadini ai programmi di intervento che il Paese sta realizzando per la loro prevenzione (come gli screening oncologici o le vaccinazioni). Il Sistema di sorveglianza PASSI d'Argento è invece dedicato alla popolazione ultra 65enne e completa il quadro offerto dalla sorveglianza PASSI raccogliendo oltre a dati su salute e fattori di rischio comportamentali a questa connessi, anche informazioni su condizioni peculiari della popolazione ultra 65enne, volte a descrivere la qualità di vita e i bisogni di cura e assistenza delle persone di questa fascia di età.

PASSI e PASSI d'Argento sono coordinati dall'Istituto Superiore di Sanità (*DPCM del 3 marzo 2017 Registri e sorveglianze – GU Serie Generale n. 109 del 12-05-2017*), i dati sono raccolti da operatori socio-sanitari delle ASL, opportunamente formati, attraverso interviste telefoniche (o anche *vis a vis* in PASSI d'Argento) condotte con questionario standardizzato, a campioni rappresentativi per genere ed età della popolazione iscritta alle liste sanitarie di ciascuna ASL. Per ulteriori approfondimenti sui sistemi di sorveglianza PASSI e PASSI d'Argento si rinvia al paragrafo dedicato alla descrizione di queste fonti e a consultare il sito web dedicato a PASSI <https://www.epicentro.iss.it/passi/> e a PASSI d'Argento <https://www.epicentro.iss.it/passi-argento/>. Entrambi i sistemi, PASSI e PASSI d'Argento, consentono di stimare la prevalenza di fumo, consumo di alcol, sedentarietà, eccesso ponderale o abitudini alimentari (come consumo di frutta e verdura) nella popolazione di 18-69 anni e nella popolazione ultra 65enne residente in Italia, cogliendo differenze per genere, età, cittadinanza, residenza e per caratteristiche socio-economiche, come istruzione o difficoltà economiche, ma anche per molti altri determinanti sociali (come la condizione lavorativa, lo stato civile o la composizione familiare) o altri aspetti connessi allo stato di salute (malattie croniche, salute psicologica) o ai comportamenti in tema di prevenzione (come ad esempio la partecipazione agli screening oncologici), tutte informazioni raccolte attraverso questi sistemi.

I dati di prevalenza presentati in questo capitolo si riferiscono a percentuali medie annue, stimate su campioni intervistati nel quadriennio 2016-2019, di coloro che riferiscono una specifica abitudine, fra fumo, consumo di alcol a maggior rischio per la salute, sedentarietà, eccesso ponderale e scarso consumo di frutta o verdura.

Tutte le stime di prevalenza sono accompagnate da intervalli di confidenza (IC95%) che forniscono il livello di precisione delle stesse e se non diversamente specificato, sono "prevalenze grezze" che danno conto della reale dimensione del fenomeno per ogni sottogruppo cui si riferiscono (uomini o donne, laureati o diplomanti, 25-34enni o

50-69enni, ecc.). Attraverso le “prevalenze grezze” conoscendo, ad esempio, il numero di donne residenti in Italia nel quadriennio 2016-2019 sarà possibile avere una stima del numero assoluto di fumatrici in Italia, moltiplicando il numero di donne residenti alla prevalenza di fumo fra le donne.

Relativamente ai dati regionali vengono presentate sia le stime di prevalenze grezze sia quelle standardizzate per età. Le prime, le prevalenze grezze, danno conto della reale dimensione del fenomeno in ogni Regione e consentono di ottenere una stima realistica del numero assoluto di persone con quella particolare abitudine fra i residenti in ogni Regione. Le prevalenze standardizzate per età sono, invece, necessarie per un confronto corretto fra Regioni, che non risenta delle diverse strutture per età delle popolazioni regionali. Abitudine al fumo, consumo di alcol, attività fisica, eccesso ponderale, consumo di frutta e verdura possono infatti variare notevolmente con l'età e poiché le strutture per età (ovvero la composizione per età, la quota di giovani e meno giovani) possono variare notevolmente nelle varie Regioni, un confronto regionale con i dati non standardizzati per età potrebbe mostrare differenze nella diffusione di queste abitudini legate solo alla diversa struttura per età delle popolazioni. Le prevalenze regionali standardizzate per età restituiscono un valore “fittizio”, ovvero la percentuale di persone con quella determinata abitudine (p. es. fumatori) che in quella specifica Regione si otterrebbe qualora la composizione per età fosse quella di una popolazione standard scelta ad hoc e uguale fra le Regioni; in tal modo il confronto fra Regioni non risente più delle diverse strutture per età fra Regioni, perché si assume che abbiano tutte la struttura per età della popolazione standard. La popolazione standard utilizzata è la popolazione italiana residente al 1/1/2016.

Infine, la raccolta in continuo dei dati su 12 mesi dell'anno, la possibilità di disporre di campioni numericamente importanti della popolazione generale rendono possibili non solo le stime stratificate per sottogruppi ma anche analisi dei dati nel tempo, attraverso l'uso di modelli matematici delle serie storiche (almeno in PASSI che può contare su serie storiche di oltre 12 anni).

4.6.1 Sedentarietà

È ampiamente riconosciuto in letteratura come l'attività fisica rappresenti uno degli strumenti più importanti per la prevenzione delle malattie croniche non trasmissibili e sia in grado di sostenere e rafforzare il benessere psico-fisico e di migliorare la qualità della vita a tutte le età. Numerosi studi dimostrano come l'attività fisica sia in grado di ridurre i rischi legati all'insorgenza e alla progressione di malattie quali il diabete mellito di tipo 2, le malattie cardiovascolari, l'ictus e anche diversi tipi di tumore⁶⁻⁷. Secondo stime del World Cancer Research Fund, il 20-25% dei casi di tumore sarebbe attribuibile a un bilancio energetico ‘troppo’ ricco, in pratica all'alimentazione eccessiva e alla sedentarietà, e l'attività fisica sembrerebbe pertanto associata ad una riduzione del rischio oncologico complessivo. Sono diversi gli studi che hanno dimostrato l'effetto protettivo dell'attività fisica dal rischio di cancro al colon⁸⁻¹⁰ e della mammella tra le donne in postmenopausa¹¹⁻¹⁴.

Una recente ricerca del National Cancer Institute statunitense¹⁵, esaminando i dati di 1.44 milioni di persone che avevano preso parte a 12 studi europei e americani dal 1987 al 2004, ha messo in luce che l'attività fisica rappresenta un fattore protettivo

per l'insorgenza di diversi altri tipi di tumori, non solo per il tumore del colon-retto e mammella, ma sembra protettiva anche verso l'adenocarcinoma dell'esofago, il tumore del fegato, del polmone, del rene, dello stomaco a livello del cardias, dell'endometrio, della leucemia mieloide, di mieloma, di tumori della zona testa-collo e della vescica, e questo a parità di eccesso ponderale e abitudine tabagica. Complessivamente, quindi, chi fa attività fisica ha il 7% di rischio in meno di ammalarsi di tumore e per alcune tipologie di tumori questa riduzione del rischio va oltre il 20%.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda ad adulti e ultra 65enni di praticare almeno 150 minuti a settimana di attività fisica moderata, o 75 minuti di attività intensa, o combinazioni equivalenti delle due modalità. Raccomanda inoltre di svolgere sessioni di almeno 10 minuti per ottenere benefici cardio-respiratori. Le linee guida precedenti raccomandavano la stessa quantità di attività fisica settimanale ma diversamente distribuita nell'arco della settimana, ovvero 30 minuti di attività moderata per almeno 5 giorni alla settimana, e/o più di 20 minuti di attività intensa per almeno 3 giorni settimanali.

Come PASSI e PASSI d'Argento misurano l'attività fisica praticata

In PASSI, le informazioni sull'intensità e il tempo dedicato all'attività fisica, nel tempo libero (non solo sportiva) e durante l'attività lavorativa, consentono di stimare i livelli complessivi di attività fisica delle persone adulte, secondo le attuali indicazioni dell'OMS, e classificare le persone in persone fisicamente attive, parzialmente attive o sedentarie.

Si considerano "fisicamente attive" le persone che aderiscono alle indicazioni OMS, ovvero praticano settimanalmente almeno 150 minuti di attività fisica moderata o 75 minuti di attività intensa o combinazioni equivalenti delle due modalità (assumendo che i minuti di attività intensa valgano il doppio di quella moderata e le sessioni di attività minori di 10 minuti non siano considerate). Sono considerati fisicamente attivi anche coloro che svolgono un lavoro regolare (ovvero continuativo nel tempo) che richiede un notevole sforzo fisico (come il manovale, il muratore, l'agricoltore), indipendentemente dalla quantità di attività fisica svolta nel tempo libero.

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

Infine, sono classificati come "sedentari" gli individui che non praticano attività fisica nel tempo libero e non lavorano o svolgono un lavoro sedentario o uno che pur richiedendo uno sforzo fisico (moderato o pesante) non è regolare e continuativo nel tempo. Il riferimento temporale è relativo ai trenta giorni precedenti l'intervista.

In PASSI d'Argento l'attività fisica praticata dagli ultra 65enni, viene valutata attraverso il "Physical Activity Scale for Elderly" (PASE), uno strumento validato a livello internazionale e specifico per la popolazione anziana, che considera tutti i tipi di attività comunemente svolte da persone di questa età, dalle attività di svago e sportive (strut-

turate e non) alle attività casalinghe (dai lavori domestici, giardinaggio, cura dell'orto, fino al prendersi cura di altre persone), fino a eventuali attività lavorative non sedentarie. Per ogni intervistato il PASE restituisce un punteggio numerico che tiene conto del tipo di attività svolta nei 7 giorni precedenti l'intervista, della sua intensità e del tempo dedicatovi. A valori elevati di PASE corrispondono elevati livelli di attività fisica.

Il PASE è uno strumento molto specifico che da una parte permette di “quantificare” l'attività fisica svolta dall'anziano e valutare i cambiamenti nel tempo, seppur lievi e specifici per tipo di attività, ma dall'altra può risultare complesso e di non semplice comparazione.

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

Utilizzando le informazioni del questionario PASE e la stima dei punteggi PASE per le attività domestiche, gli ultra65enni eleggibili al PASE (autonomi nella deambulazione e nella capacità di sostenere l'intervista senza l'aiuto di una persona di fiducia) sono classificati secondo i livelli dell'attività fisica raccomandati dall'OMS in:

Persone fisicamente attive:

- coloro che, nella settimana precedente l'intervista, hanno raggiunto un ammontare settimanale di almeno 150 minuti di attività fisica moderata o 75 minuti di attività intensa o una combinazione equivalente delle due modalità (assumendo che i minuti di attività intensa valgano il doppio di quella moderata e le sessioni di attività minori di 10 minuti non siano considerate), stimata a partire dalle attività di svago o sportive e dalle attività lavorative che richiedono uno sforzo fisico, contemplate nel questionario PASE;
- coloro che hanno raggiunto un punteggio PASE superiore al 75° percentile dei punteggi PASE con le sole attività domestiche, indipendentemente dal tempo dedicato alle altre attività (di svago o sportive e lavorative).

Persone parzialmente attive:

- coloro che nella settimana precedente l'intervista hanno fatto attività moderata o vigorosa per almeno 10 minuti in ogni singola occasione, ma senza raggiungere complessivamente i livelli raccomandati settimanalmente (150 minuti di attività moderata o 75 minuti di attività intensa o una combinazione equivalente)
- coloro che pur non essendo riusciti a garantire questi livelli di attività fisica hanno raggiunto un punteggio PASE compreso fra il 50° e il 75° percentile dei punteggi PASE con le sole attività domestiche.

Persone sedentarie:

- coloro che non rispondono alle definizioni precedenti, ovvero non hanno fatto alcuna attività fisica o non vi hanno dedicato neppure 10 minuti in ogni occasione in cui l'hanno svolta e con le sole attività domestiche hanno un punteggio PASE inferiore al 50° percentile.

In queste definizioni entrano in gioco tutte le attività (di svago e sportive, casalinghe e lavorative che richiedono uno sforzo fisico) rilevate nel questionario PASE, con

esclusione della sola attività riferita come “passeggiata o uscita per portare a spasso il cane” considerata poco significativa e non riconducibile alle indicazioni date dall’OMS in merito ai livelli raccomandati.

Definizioni operative degli indicatori su attività fisica

Gli indicatori PASSI

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

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

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

- **Persone parzialmente attive**, le persone che svolgono qualche attività fisica moderata o intensa nel tempo libero, in sessioni superiori a 10 minuti, ma senza raggiungere i livelli settimanali raccomandati dall’OMS, oppure non fanno alcuna attività fisica nel tempo libero ma svolgono un lavoro regolare (continuativo) che richiede un moderato sforzo fisico (come l’operaio in fabbrica, il cameriere, l’addetto alle pulizie).
- **Persone sedentarie**, coloro che non praticano attività fisica nel tempo libero e non lavorano o svolgono un lavoro sedentario o uno che pur richiedendo uno sforzo fisico (moderato o pesante) non è regolare e continuativo nel tempo.

Gli indicatori PASSI d’Argento

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

- **Persone fisicamente attive**
 - coloro che, nella settimana precedente l’intervista, hanno raggiunto un ammontare settimanale di almeno 150 minuti di attività fisica moderata o 75 minuti di attività intensa o una combinazione equivalente delle due modalità (assumendo che i minuti di attività intensa valgano il doppio di quella moderata e le sessioni di attività minori di 10 minuti siano pari a 0 minuti), stimata a partire dalle attività di svago o sportive e dalle attività lavorative che richiedono uno sforzo fisico), contemplate nel questionario PASE;
 - coloro che hanno raggiunto un punteggio PASE superiore al 75° percentile dei punteggi PASE con le sole attività domestiche, indipendentemente dal tempo dedicato alle altre attività (di svago o sportive e lavorative).
- **Persone parzialmente attive**
 - coloro che nella settimana precedente l’intervista hanno fatto attività moderata o vigorosa per almeno 10 minuti in ogni singola occasione, ma senza raggiungere complessivamente i livelli raccomandati settimanalmente (150 minuti di attività moderata o 75 minuti di attività intensa o una combinazione equivalente)
 - coloro che pur non essendo riusciti a garantire questi livelli di attività fisica hanno raggiunto un punteggio PASE compreso fra il 50° e il 75°percentile dei punteggi PASE con le sole attività domestiche.

- **Persone sedentarie**, coloro che non rispondono alle definizioni precedenti, ovvero non hanno fatto alcuna attività fisica o non vi hanno dedicato neppure 10 minuti in ogni occasione in cui l’hanno svolta e con le sole attività domestiche hanno un punteggio PASE inferiore al 50° percentile.

IL PASE

Il questionario PASE è uno strumento validato e utilizzato a livello internazionale, è semplice e considera le attività comunemente svolte da persone anziane non enfatizzando quelle sportive e ricreative. Il periodo di riferimento è breve e permette di tener conto dei possibili limiti di memoria degli intervistati. L’informazione raccolta riguarda le attività praticate nei 7 giorni precedenti l’intervista e distinte in:

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

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

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

L'attività fisica nella popolazione adulta: i dati PASSI 2016-2019

Secondo la definizione basata sulle attuali indicazioni dell'OMS, nella popolazione adulta residente in Italia il 48% (IC95%: 47,7-48,4%) può essere considerato "fisicamente attivo", il 22,8% (IC95%: 22,5-23,1%) "parzialmente attivo", ovvero svolge qualche attività fisica senza raggiungere i livelli raccomandati e quasi una persona su tre, il 29,2% (IC95%: 28,9-29,5%), è completamente "sedentario"; questi i dati da PASSI¹⁶ 2016-2019 riferiti ai 18-69enni residenti in Italia (Fig. 32).

FIGURA 32. Attività fisica praticata fra gli adulti di 18-69 anni residenti in Italia, secondo le indicazioni dell'OMS

PASSI 2016-2019 (n~130mila).
Prevalenze medie annue di quadriennio

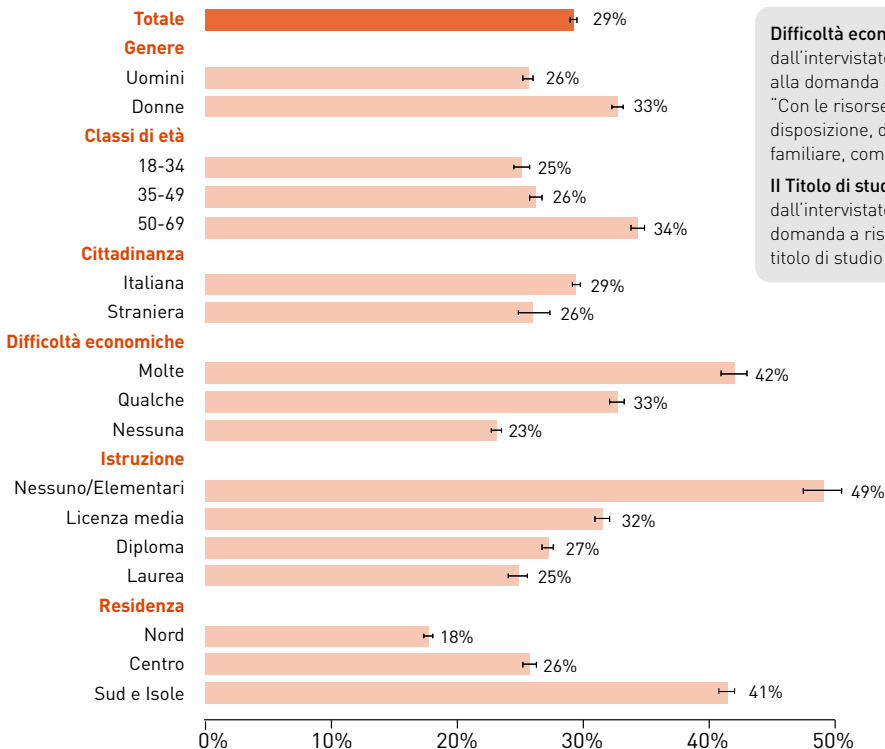
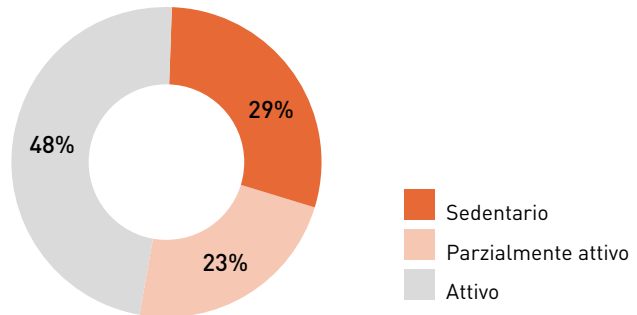


FIGURA 33. Sedentarietà nei sottogruppi della popolazione adulta di 18-69 anni residente in Italia

PASSI 2016-2019 (n~130mila). Prevalenze medie annue di quadriennio e relativi Intervalli di Confidenza al 95%

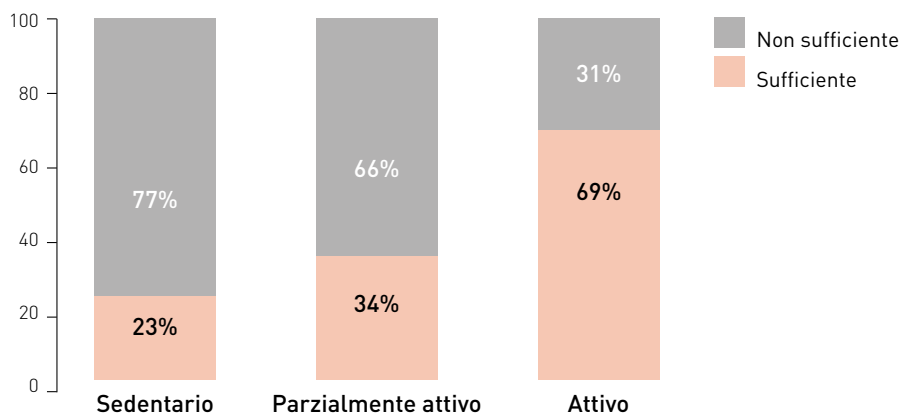


FIGURA 34. Percezione del livello di attività fisica praticata tra i 18-69enni.

PASSI 2016-2019 (n~130mila). Prevalenze medie annue di quadriennio

	Sedentario		
Genere	Adj.PR	(IC 95%)	p value
Uomini	1	-	-
Donne	1,38	(1,34 - 1,42)	p<0,01
Classe di età			
18-34 anni	1	-	-
35-49 anni	1,02	(0,98 - 1,07)	n.s
50-69 anni	1,41	(1,35 - 1,47)	p<0,03
Cittadinanza			
Italiana	1	-	-
Straniera	0,75	(0,70 - 0,81)	p<0,01
Difficoltà economiche			
Molte	1	-	-
Qualche	0,70	(0,66 - 0,73)	p<0,01
Nessuna	0,45	(0,43 - 0,47)	p<0,01
Titolo di studio			
Nessun/Licenza Elementare	1	-	-
Licenza Media	0,59	(0,55 - 0,63)	p<0,01
Diploma	0,56	(0,52 - 0,60)	p<0,01
Laurea	0,54	(0,50 - 0,59)	p<0,01

TABELLA 21. Sedentarietà fra gli adulti di 18-69enni residenti in Italia: rapporti di prevalenza standardizzati – Adjusted Prevalence Ratios (Poisson Regression) e relativi Intervalli di Confidenza (IC95%). PASSI 2016-2019 (n~130mila).

La sedentarietà è più frequente dopo i 50 anni (34,3%, IC95%: 33,8-34,8), ma prima di questa età coinvolge comunque 1 persona su 4; è più frequente fra le donne (32,7%; IC95%: 32,2-33,1%) rispetto agli uomini (25,6%, IC95%: 25,2-26,0%) e fra le persone con uno status socioeconomico più svantaggiato, per difficoltà economiche o basso livello di istruzione: è pari al 42,0% (IC95%: 40,9-43,0%) fra le persone che riferiscono di avere molte difficoltà economiche (vs 23,1%, IC95%: 22,7-23,5% di chi riferisce di non averne) e raggiunge il 49,0% (IC95%: 47,4-50,5) fra chi ha al più conseguito la licenza elementare mentre è del 24,8% fra i laureati (IC95%: 24,0-25,5%).

Anche il gradiente geografico è molto chiaro e a sfavore delle regioni meridionali, dove la quota di sedentari raggiunge il 41% mentre coinvolge il 17% nelle regioni settentrionali (Fig. 33). Non sempre la percezione soggettiva del livello di attività fisica praticata corrisponde a quella effettivamente svolta e 1 adulto su 3 fra i parzialmente attivi, e quasi 1 su 4 fra i sedentari, percepiscono come sufficiente il proprio impegno (Fig. 34).

L'analisi multivariata condotta con il modello di regressione di Poisson conferma come significative le differenze per caratteristiche sociodemografiche, già chiare dall'analisi bivariata, e mostra come la sedentarietà disegna un gradiente sociale a sfavore delle persone più svantaggiate, per bassa istruzione o difficoltà economiche, e coinvolge di più le donne (Tabella 21).

L'attività fisica nella popolazione ultra 65enne: i dati PASSI d'Argento 2016-2019

Nel campione di intervistati in PASSI d'Argento¹⁷ nel 2016-2019, il 23% è risultato non eleggibile al PASE per misurare i livelli di attività fisica pratica, poiché l'11% non era autonomo nella deambulazione, una quota analoga ha avuto necessità di far ricorso all'aiuto di una persona di fiducia per rispondere al questionario e il 5% non ha fornito informazioni complete sul PASE. È stato dunque possibile classificare il 72% del campione intervistato secondo i livelli di attività fisica raccomandati dall'OMS, utilizzando i dati desunti dal questionario PASE: il 33% degli ultra 65enni eleggibili al PASE è fisicamente attivo e raggiunge i livelli di attività fisica raccomandati, il 27% svolge qualche forma di attività fisica senza raggiungere i livelli raccomandati ed è quindi definibile come "parzialmente attivo", mentre il 40% risulta completamente sedentario (Fig. 35).

In linea con quanto visto nelle generazioni più giovani, la quota di sedentari è maggiore fra le donne (41,3%, IC95: 40,3-42,4%) rispetto agli uomini (37,0%, IC95%: 35,8-38,1% fra gli uomini), aumenta all'avanzare dell'età e raggiunge il 63% (IC95%: 59,9-66,3%) dopo gli 85 anni, è maggiore fra le classi socialmente più svantaggiate, per difficoltà economiche (48%, IC95%: 45,2-50,7%, fra chi ha molte difficoltà vs 34,3%, IC95%: 33,3-35,4% fra chi non ne ha) o per basso livello di istruzione (45,1%, IC95%: 43,7-46,4%, vs 36%, IC95%: 33,4-38,6%, fra i laureati) e disegna un gradiente geografico a sfavore delle regioni meridionali dove il 50% degli ultra 65enni non pratica alcuna attività fisica o movimento (vs 35% dei residenti nel Nord). La sedentarietà è inoltre maggiore fra chi vive solo (45% vs 38%) (Fig. 36).

Il PASE: una "misura" dell'attività fisica praticata dagli ultra 65enni e le attività che concorrono a determinarla

Se i dati di prevalenza danno conto della diffusione della sedentarietà nella popolazione ultra 65enne e nei diversi sottogruppi, in linea con le indicazioni dell'OMS, e

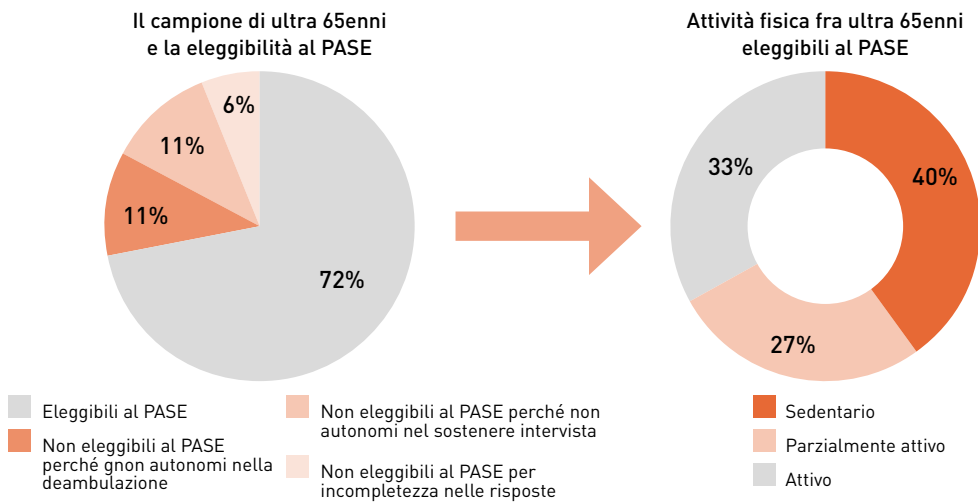
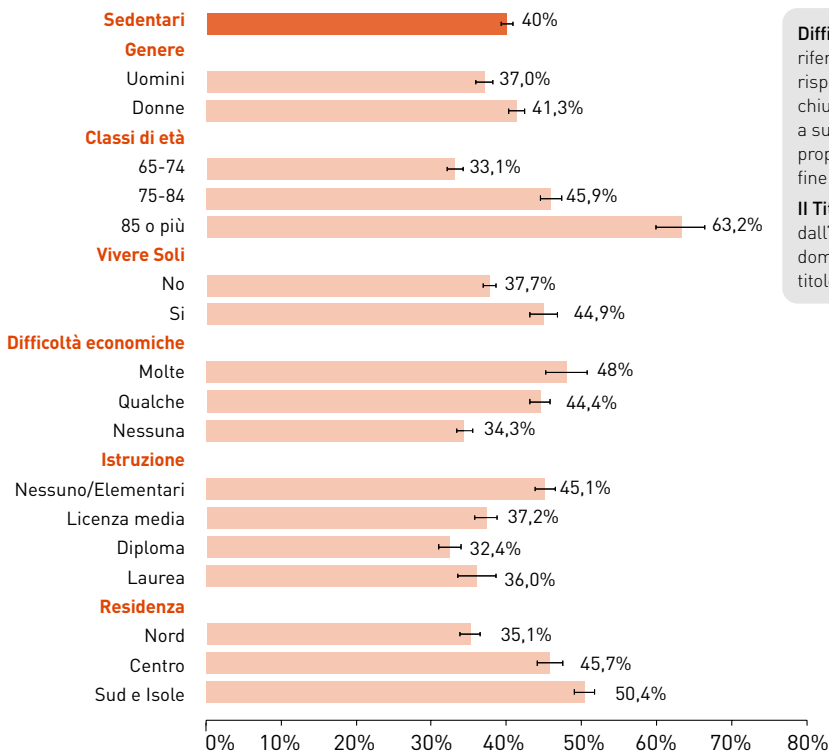


FIGURA 35. Attività fisica praticata fra gli ultra 65enni residenti in Italia, misurata attraverso il PASE (Physical Activity Scale for Elderly) e classificata secondo le indicazioni dell'OMS

PASSI d'Argento 2016-2019 (n~56mila). Prevalenze medie annue di quadriennio



Difficoltà economiche: sono riferite dall'intervistato che risponde alla domanda a risposta chiusa "Con le risorse finanziarie a sua disposizione, da reddito proprio o familiare, come arriva a fine mese?"

Il Titolo di studio: è riferito dall'intervistato che risponde alla domanda a risposta chiusa "Che titolo di studio ha?"

FIGURA 36. Sedentarietà nei sottogruppi della popolazione ultra 65enne residente in Italia. PASSI d'Argento 2016-2019 (n~56mila). Prevalenze medie annue di quadriennio e relativi Intervalli di Confidenza al 95%.

rappresentano per questo un dato facilmente comparabile a livello internazionale, i valori del PASE restituiscono una dimensione quantitativa dell'attività fisica, misurata in termini di intensità e durata impiegate nel praticarla e danno conto di tutte le attività quotidiane e abituali che concorrono a determinare l'esercizio fisico, comunque utile alla salute in questa fascia di età.

Per ogni intervistato il PASE restituisce un punteggio numerico che tiene conto del tipo di attività svolta, fra attività domestiche (leggere o pesanti), di svago o sportive, e attività lavorative per chi mantiene un lavoro retribuito o su base volontaria, che richieda un certo sforzo fisico. Quindi ad alti valori di PASE corrispondono alti livelli di attività fisica, per durata e/o per intensità, che si raggiungono anche con le attività quotidiane o abituali e non necessariamente con attività fisica strutturata.

Il valore medio del punteggio PASE nel quadriennio 2016-2019 è pari a 94 ed è per lo più sostenuto dalle attività domestiche (79), come prendersi cura della casa o dell'orto, fare giardinaggio o prendersi cura di una persona; è invece meno determinato dalle

Punteggio medio PASE per caratteristiche socio-demografiche e stime di popolazione
Popolazione di riferimento: 9924178 – Pool:94.2 (IC95: 93.4-95.1)

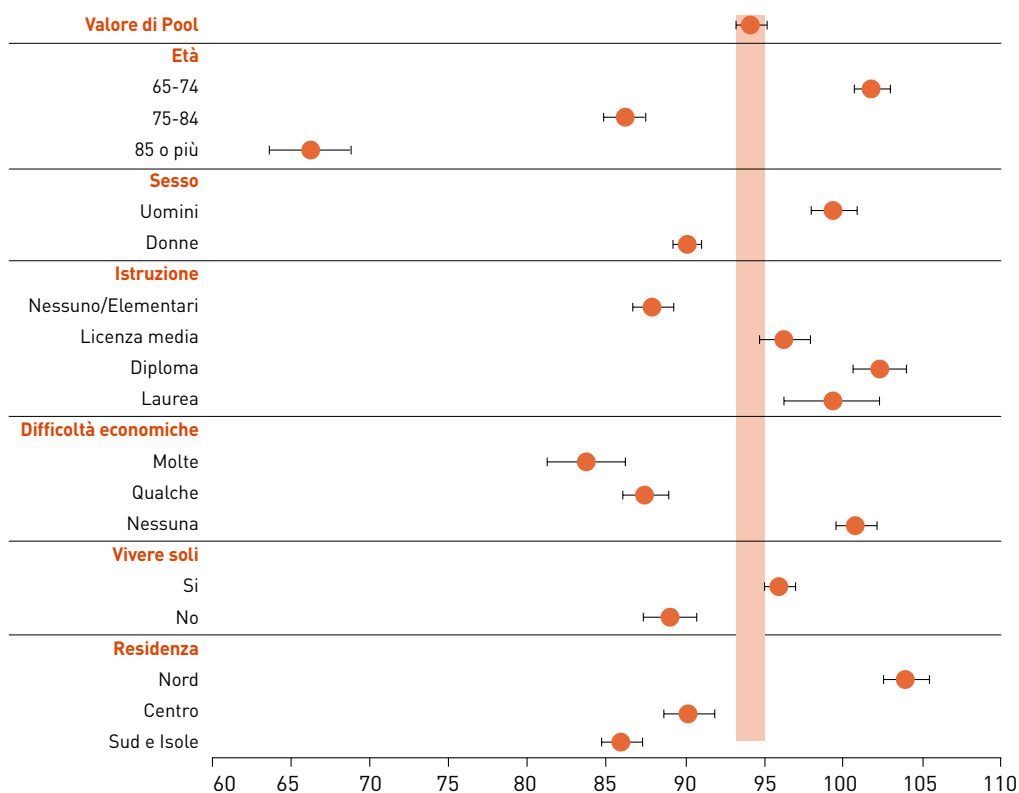


FIGURA 37. Attività fisica nei sottogruppi della popolazione ultra 65enne residente in Italia, attraverso i punteggi PASE (Physical Activity Scale for Elderly)

PASSI d'Argento 2016-2019 (n~56mila). Punteggi PASE medi di quadriennio e relativi Intervalli di Confidenza al 95%

attività di svago come passeggiare, andare in bici o fare attività fisica strutturata (24). Il punteggio PASE si riduce significativamente con l'aumentare dell'età, dando luogo ad un range molto ampio di punteggi (da 102 nella fascia 65-74 anni scende a 66 tra gli ultra 85enni); è pari a 90 nelle donne e a 99 fra gli uomini, e varia notevolmente tra chi ha scarse risorse economiche (84) e chi non ha difficoltà finanziarie (101), così come accade per il livello di istruzione: 88 fra coloro che hanno al più la scuola elementare, ma raggiunge e supera 100 fra chi ha almeno il diploma di scuola superiore, e va da 86 nei residenti del Sud Italia a 104 fra i residenti nelle regioni settentrionali (Fig. 37).

Camminare fuori casa è l'attività maggiormente praticata tra quelle di svago. Ben oltre la metà degli intervistati (70% uomini e 54% donne) ha riferito di aver fatto una passeggiata a piedi (o in bici) nella settimana precedente l'intervista. Solo una quota

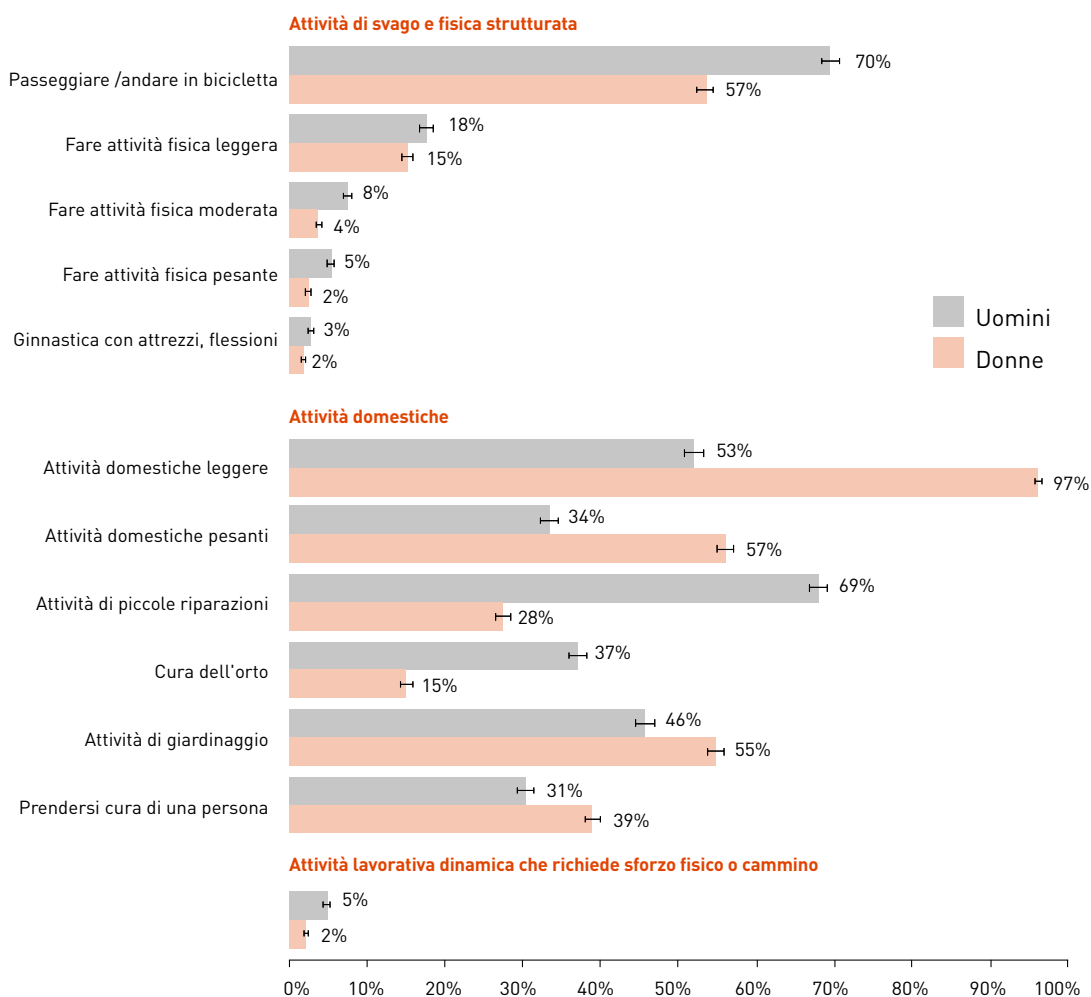


FIGURA 38. Le attività praticate dalla popolazione ultra 65enne residente in Italia

PASSI d'Argento 2016-2019 (n=56mila). Prevalenze medie di quadriennio e relativi Intervalli di Confidenza al 95%

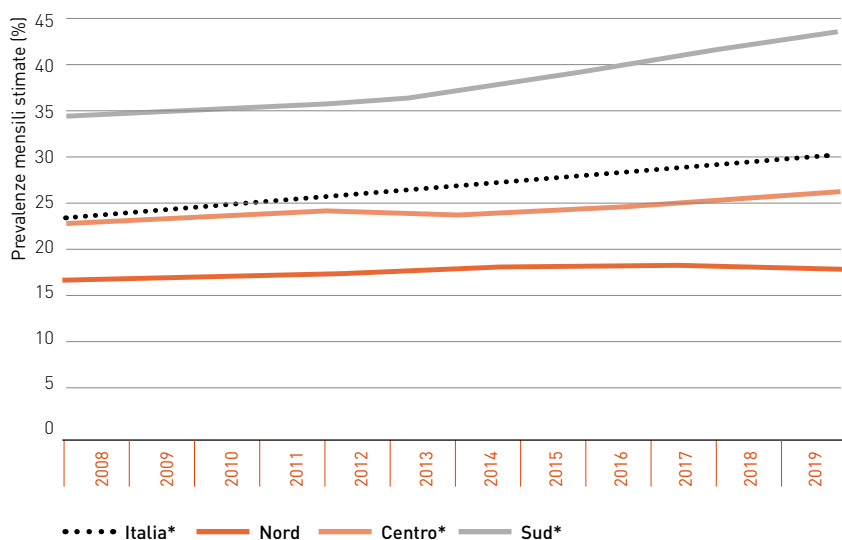
più contenuta di intervistati ha dichiarato di praticare attività fisica strutturata, per lo più leggera come la ginnastica dolce (18% uomini e 15% donne); meno coloro che si sono dedicati ad attività fisica moderata come il ballo o la caccia (8% uomini e 4% donne) o attività fisica intensa come il nuoto, la corsa, o l'attività aerobica o attrezzistica (5% uomini e 2% donne) (Fig. 38).

Le attività domestiche sono praticate dalla gran parte degli intervistati. La cura della casa (dalla pulizia alle attività più pesanti) resta prerogativa delle donne (97% fa attività domestiche leggere, il 57% anche pesanti vs il 52% e 34% rispettivamente fra gli uomini); anche il giardinaggio come la cura di un'altra persona sono prerogative femminili, mentre piccole riparazioni o la cura dell'orto sono più frequenti fra gli uomini. Tra le attività indagate vi è anche il lavoro, considerato attività fisica se di tipo dinamico: il 7% degli ultra 65enni ha dichiarato di svolgere un lavoro (10% fra gli uomini e 5% fra le donne) e fra questi quasi la metà ha riferito di svolgerne uno durante il quale deve camminare o per cui è richiesto uno sforzo fisico.

L'attività fisica: cosa è cambiato negli ultimi anni?

Dal 2008 la sedentarietà nella popolazione adulta è andata aumentando, in particolare nel Sud del Paese, dove è passata da valori che sfioravano il 35% nel 2008 a valori che raggiungono quasi il 45% nel 2019. Anche nel resto del Paese si registra un aumento, meno rilevante ma statisticamente significativo, e, nelle regioni settentrionali che sembrano aver raggiunto una certa stabilità, la quota di sedentari è comunque la metà di quella che si osserva fra i residenti nel Sud Italia (Fig. 39).

Sedentarietà per macroarea di residenza



*Variazione statisticamente significativa ($p < 0.05$ Cochrane-Orcutt test)

FIGURA 39. Sedentarietà fra gli adulti di 18-69 anni residenti in Italia: trend temporale, per macroarea geografica di residenza

PASSI 2008-2019. Prevalenze stimate da modelli di serie storiche (LOWESS – locallyweightedscatterplotsmoothing)

	Prevalenze grezze								
	Attivi			Parzialmente attivi			Sedentari		
	%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%	
Piemonte	50,8	49,8	51,8	26,1	25,2	27,0	23,1	22,3	24,0
Valle D'Aosta	59,4	56,1	62,7	19,2	16,7	22,1	21,3	18,7	24,3
Lombardia*	55,5	51,3	59,7	25,6	22,0	29,5	18,9	16,1	22,0
P.A. Bolzano	76,4	74,2	78,4	17,1	15,3	19,1	6,6	5,4	7,9
P.A. Trento	58,1	55,9	60,2	27,4	25,5	29,4	14,5	13,1	16,1
Veneto	56,2	55,3	57,0	29,0	28,2	29,8	14,8	14,2	15,4
Friuli Venezia Giulia	55,8	54,5	57,1	27,4	26,2	28,6	16,8	15,8	17,8
Liguria	57,9	56,4	59,3	21,8	20,6	23,1	20,3	19,2	21,5
Emilia Romagna	54,6	53,7	55,6	28,8	28,0	29,7	16,5	15,8	17,3
Toscana	50,2	49,3	51,0	25,5	24,8	26,3	24,3	23,6	25,1
Umbria	56,7	55,2	58,2	28,2	26,9	29,6	15,1	14,1	16,1
Marche	48,6	46,5	50,6	26,2	24,5	28,0	25,2	23,4	27,2
Lazio	46,4	45,4	47,5	25,2	24,4	26,1	28,3	27,4	29,3
Abruzzo	47,0	45,5	48,5	21,4	20,1	22,6	31,7	30,3	33,0
Molise	47,9	44,4	51,4	20,9	18,2	23,8	31,2	28,0	34,6
Campania	35,3	34,1	36,5	17,7	16,8	18,7	47,0	45,8	48,3
Puglia	42,5	41,5	43,5	16,8	16,0	17,6	40,7	39,7	41,7
Basilicata	33,0	31,4	34,6	14,2	13,0	15,5	52,8	51,1	54,5
Calabria	42,1	40,5	43,8	14,6	13,4	15,8	43,3	41,7	45,0
Sicilia	41,1	39,6	42,6	17,6	16,4	18,9	41,3	39,8	42,9
Sardegna	59,8	58,0	61,7	18,4	17,0	19,7	21,8	20,2	23,5
Italia	48,0	47,7	48,4	22,8	22,5	23,1	29,2	28,9	29,5

TABELLA 22. Attività fisica fra gli adulti di 18-69 anni per Regione di residenza (dati grezzi e standardizzati per età e relativi Intervalli di Confidenza al 95%)

PASSI 2016-2019 (n~ 130mila). I dati standardizzati consentono un corretto confronto fra Regioni con diverse strutture per età delle popolazioni

* Il dato della regione Lombardia si riferisce al 2016 su una copertura parziale del territorio regionale che comprende la ASL della città di Milano

I dati regionali sull'attività fisica nella popolazione adulta e nella popolazione anziana

Come è chiaro dai dati visti finora sulle differenze geografiche nell'attività fisica nella popolazione adulta di 18-69 anni, il gradiente geografico è molto chiaro e ampio a sfavore del Sud del Paese, con eccezione della Sardegna. La quota di sedentari passa da valori del 7% nella P.A. Bolzano a punte del 52% in Basilicata.

Analoga la situazione nella popolazione ultra 65enne: con un range di variabilità regionale ampio ma più contenuto, con qualche eccezione, e la Toscana si posiziona fra le prime nella classifica delle regioni con più alta prevalenza di sedentari fra gli ultra 65enni (Tab. 22-23) (Figg. 40-41).

Prevalenze standardizzate								
Attivi			Parzialmente attivi			Sedentari		
%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%	
51,1	50,1	52,1	25,9	25,0	26,8	23,1	22,2	23,9
59,8	56,3	63,1	19,3	16,7	22,1	21,0	18,2	24,0
55,2	51,0	59,3	25,5	22,1	29,3	19,3	16,5	22,4
76,0	73,8	78,1	17,3	15,5	19,3	6,7	5,6	8,1
58,4	56,2	60,5	27,1	25,2	29,1	14,5	13,0	16,1
56,3	55,4	57,1	29,1	28,3	29,9	14,6	14,0	15,3
55,8	54,4	57,2	28,3	27,0	29,6	15,9	14,9	16,9
58,1	56,7	59,6	22,2	20,9	23,5	19,7	18,6	20,9
55,2	54,3	56,1	28,6	27,8	29,5	16,2	15,5	16,9
50,7	49,8	51,5	25,4	24,7	26,2	23,9	23,2	24,6
57,1	55,6	58,6	28,1	26,8	29,5	14,8	13,8	15,8
49,3	47,4	51,2	26,3	24,7	27,9	24,4	22,8	26,1
46,7	45,7	47,7	25,1	24,3	26,0	28,2	27,2	29,1
47,3	45,9	48,8	21,3	20,1	22,6	31,3	30,0	32,7
46,2	42,8	49,6	20,1	17,5	23,0	32,3	29,2	35,5
35,0	33,8	36,1	17,8	16,9	18,8	47,2	46,0	48,5
42,5	41,5	43,6	16,9	16,1	17,8	40,5	39,5	41,6
33,6	31,9	35,2	14,6	13,4	15,8	51,9	50,2	53,6
42,1	40,5	43,7	14,7	13,5	15,9	43,3	41,7	44,9
41,5	40,0	43,0	17,6	16,4	18,8	41,0	39,4	42,5
59,8	58,0	61,6	18,6	17,3	19,9	21,6	20,2	23,2
48,2	47,9	48,5	22,9	22,6	23,2	28,9	28,6	29,2

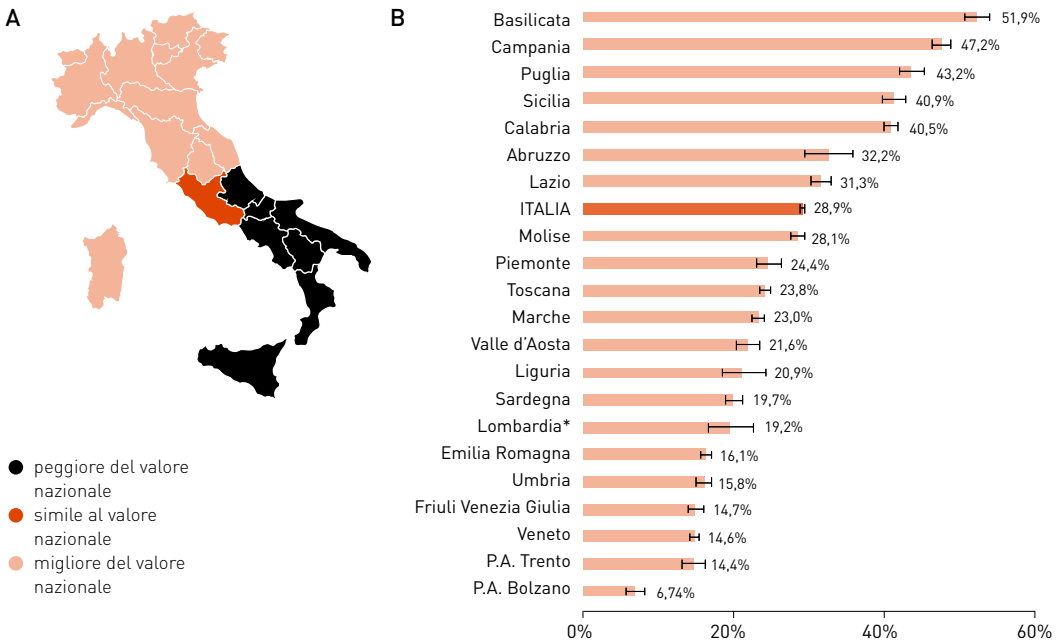
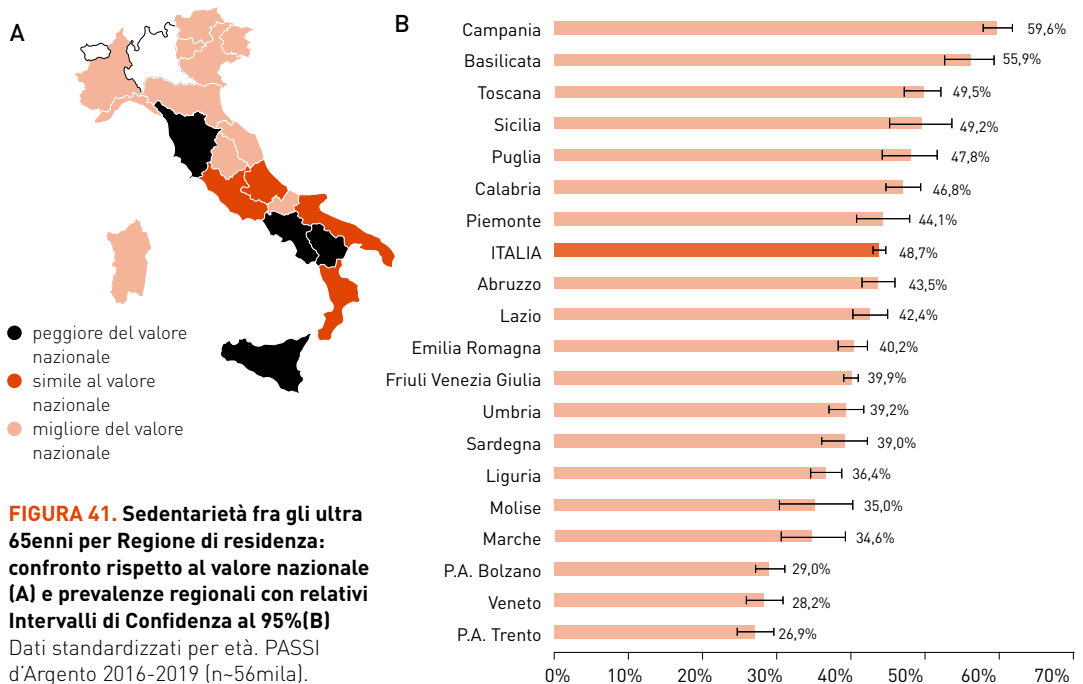


FIGURA 40. Sedentarietà fra gli adulti di 18-69 anni per regione di residenza: confronto rispetto al valore nazionale (A) e prevalenze regionali con relativi Intervalli di Confidenza al 95% (B)

Dati standardizzati per età. PASSI 2016-2019 (n~130mila)

	Prevalenze grezze								
	Attivi			Parzialmente attivi			Sedentari		
	%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%	
Piemonte	31,8	28,1	35,7	24,8	21,6	28,3	43,4	39,4	47,6
Valle D'Aosta*	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Lombardia*	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
P.A. Bolzano	42,6	40,4	44,7	31,2	29,1	33,2	26,3	24,5	28,2
P.A. Trento	43,9	41,2	46,6	31,9	29,4	34,6	24,2	21,9	26,6
Veneto	45,2	42,5	48,0	29,1	26,7	31,5	25,7	23,2	28,5
Friuli Venezia Giulia	31,7	30,8	32,7	30,6	29,7	31,6	37,6	36,7	38,6
Liguria	34,0	32,0	36,0	31,9	29,9	34,0	34,2	32,2	36,2
Emilia Romagna	33,2	31,4	35,0	29,6	28,0	31,3	37,2	35,1	39,4
Toscana	25,8	23,5	28,2	29,6	27,2	32,3	44,6	42,1	47,2
Umbria	37,2	34,8	39,6	27,5	25,3	29,8	35,4	33,1	37,7
Marche	35,3	29,2	41,9	33,6	27,2	40,8	31,1	25,2	37,6
Lazio	31,2	29,2	33,2	28,5	26,4	30,6	40,4	38,3	42,5
Abruzzo	35,6	33,4	37,8	25,6	23,6	27,7	38,9	36,6	41,1
Molise	50,8	35,9	65,5	20,0	14,1	27,7	29,2	20,5	39,8
Campania	22,4	20,9	24,0	21,9	20,4	23,5	55,7	53,8	57,5
Puglia	28,4	25,2	31,9	25,6	22,2	29,3	46,0	42,3	49,8
Basilicata	22,7	19,8	25,8	21,2	18,5	24,1	56,2	52,8	59,5
Calabria	31,8	29,2	34,5	24,3	22,3	26,4	43,9	41,4	46,4
Sicilia	28,7	24,1	33,8	25,3	21,3	29,7	46,0	41,0	51,1
Sardegna	37,8	34,7	41,0	25,7	22,9	28,8	36,5	33,5	39,6
Italia	32,8	32,1	33,6	27,1	26,4	27,9	40,0	39,3	40,8

TABELLA 23. Attività fisica fra gli ultra 65enni per Regione di residenza (dati grezzi e standardizzati per età e relativi Intervalli di Confidenza al 95%). PASSI d'Argento 2016-2019 (n= 56mila). I dati standardizzati consentono un corretto confronto fra Regioni con diverse strutture per età delle popolazioni



Prevalenze standardizzate								
Attivi			Parzialmente attivi			Sedentari		
%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%	
31,4	28,0	34,9	23,6	20,8	26,7	44,1	40,5	47,7
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
40,8	38,7	42,9	30,1	28,1	32,2	29,0	27,1	30,9
41,1	38,5	43,7	31,2	28,7	33,8	26,9	24,6	29,4
42,1	39,5	44,7	28,9	26,6	31,4	28,2	25,8	30,7
29,9	29,0	30,8	29,9	29,0	30,9	39,9	39,0	40,9
31,9	30,0	33,9	31,2	29,1	33,3	36,4	34,4	38,5
31,5	29,7	33,3	28,3	26,8	29,8	40,2	38,2	42,2
22,4	20,5	24,6	27,5	25,1	30,1	49,5	47,0	52,0
33,8	31,6	36,1	26,4	24,3	28,7	39,2	36,9	41,5
31,5	26,9	36,6	32,4	27,3	37,9	34,6	30,5	39,0
28,3	26,4	30,3	28,5	26,3	30,7	42,4	40,2	44,7
32,1	30,0	34,3	23,4	21,4	25,4	43,5	41,2	45,8
38,9	34,2	43,8	24,7	20,7	29,2	35,0	30,2	40,1
19,9	18,4	21,5	20,1	18,7	21,7	59,6	57,7	61,5
25,2	22,1	28,7	24,6	21,4	28,0	47,8	44,0	51,6
20,6	17,9	23,7	19,8	17,1	22,7	55,9	52,5	59,2
28,3	26,2	30,5	23,8	21,8	26,0	46,8	44,5	49,2
23,8	20,4	27,6	21,7	18,5	25,4	49,2	45,0	53,5
34,8	32,0	37,7	25,4	22,7	28,4	39,0	36,0	42,1
30,2	29,5	31,0	26,1	25,4	26,8	43,7	42,9	44,5

* Le regioni Lombardia e Val d'Aosta non hanno partecipato nel quadriennio 2016-2019

4.6.2 Eccesso ponderale

L'eccesso ponderale è una condizione caratterizzata da un eccessivo accumulo di grasso corporeo, in genere a causa di un'alimentazione scorretta e di una vita sedentaria. Abitudini alimentari ipercaloriche e sbilanciate determinano un eccesso di peso e, di conseguenza, un impatto considerevole sulla salute poiché favoriscono l'insorgenza di numerose patologie e/o aggravano quelle preesistenti, riducono la durata della vita e ne peggiorano la qualità.

Sovrappeso e obesità sono anche importanti fattori di rischio oncologico. Secondo stime del World Cancer Research Fund, il 20-25% dei casi di tumore sarebbe attribuibile a un bilancio energetico 'troppo' ricco, legato quindi al binomio eccesso ponderale e sedentarietà.

Secondo le stime dell'Institute for Health Metrics and Evaluation all'eccesso ponderale sarebbero attribuibili 5 milioni e 19mila decessi in tutto il mondo nel 2019 (pari al 9% di tutti i decessi) e complessivamente oltre 40 milioni di anni vissuti con disabilità. In Italia si stima sia responsabile di oltre 64 mila decessi (il 10% di tutti i decessi) e di oltre 571mila di anni vissuti con disabilità¹.

Secondo il rapporto¹⁸ congiunto pubblicato a settembre 2018 dalla FAO (Organizzazione delle Nazioni Unite per l'alimentazione e l'agricoltura), dallo IFAD (Fondo internazionale per lo sviluppo agricolo), dall'UNICEF (Fondo delle Nazioni Unite per l'infanzia), dal Programma alimentare mondiale (WFP) e dall'OMS, nel 2017 nel mondo 672 milioni di persone (circa 1 su 8) erano obese e 38,3 milioni di bambini sotto i 5 anni di età (5,6%) erano in sovrappeso.

Negli ultimi decenni, in molti Paesi della Regione europea OMS il numero di persone in sovrappeso e/o obese è aumentato: in 46 paesi (l'87% della Regione), l'eccesso ponderale interessa oltre la metà degli adulti.

Come PASSI e PASSI d'Argento misurano l'eccesso ponderale

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

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

Sebbene, come nel caso di altre misure biologiche continue a cui sono associati rischi di malattie, non esista un vero e proprio limite al di sotto del quale il rischio è assente, il valore soglia del BMI che definisce l'obesità è posto, a livello internazionale, a 30 (Kg/m^2), dunque si classifica come obesa una persona con $\text{BMI} \geq 30 \text{ Kg}/\text{m}^2$. Un valore, individuato attraverso studi di morbilità effettuati su larga scala. Analogamente sono stati individuati i valori soglia per il sovrappeso ($25 \leq \text{BMI} < 30$), per il sottopeso ($\text{BMI} < 18,5$) e di conseguenza per il normopeso ($18,5 \leq \text{BMI} < 24,99$). Per calcolare l'indice di massa corporea nella sorveglianza di popolazione, come in PASSI e PASSI d'Argento, si utilizzano i dati di peso e altezza riferiti, che hanno il vantaggio della semplicità, economicità e rapidità della rilevazione, pur non essendo privi di limiti.

Molti studi hanno valutato la validità del BMI riferito, dimostrando una accuratezza accettabile¹⁹⁻²⁰ e una elevata correlazione tra peso misurato e peso riferito, così come tra altezza misurata e altezza riferita²¹⁻²⁵.

La maggior parte degli studi, su campioni di popolazione, ha anche mostrato errori sistematici nella direzione delle dimensioni del corpo "preferite": gli uomini tendono a riferire un'altezza maggiore di quella misurata, le donne un peso inferiore di quello vero, le persone in sovrappeso tendono a riferire un peso inferiore a quello vero, gli anziani tendono a sovrastimare la propria altezza e anche il contesto socio culturale ha una grande influenza.

Definizioni operative degli indicatori PASSI e PASSI d'Argento su peso corporeo

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

- **Sottopeso:** $\text{BMI} < 18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$
- **Normopeso:** $18,5 \leq \text{BMI} < 25 \text{ kg}/\text{m}^2$
- **Eccesso ponderale:** $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ (persona in sovrappeso o obeso)
 - **Sovrappeso:** $25 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg}/\text{m}^2$
 - **Obeso:** $\text{BMI} \geq 30,0 \text{ kg}/\text{m}^2$

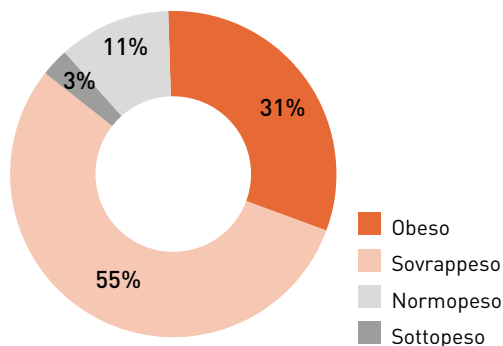


FIGURA 42. Categorie per peso corporeo fra gli adulti di 18-69 anni residenti in Italia

PASSI 2016-2019 (n~130mila). Prevalenze medie annue di quadriennio

Tuttavia è dimostrato che se la prevalenza dell'obesità basata su dati riferiti è generalmente sottostimata rispetto a quella calcolata su dati misurati, è valida per valutare i trend temporali e le differenze territoriali²⁶.

L'eccesso ponderale nella popolazione adulta: i dati PASSI 2016-2019

I dati riferiti dagli intervistati PASSI²⁷ relativi a peso e altezza portano a stimare che più di 4 adulti su 10 siano in eccesso ponderale, ovvero il 31,5% in sovrappeso (IC95%: 32,2-31,8%) e l'10,8% obesi (IC95%: 10,6-11,0%) (Fig. 42).

L'eccesso ponderale aumenta al crescere dell'età, perché aumenta sia il sovrappeso che l'obesità: l'eccesso ponderale interessa il 26% dei giovani di 18-34 anni (21% in sovrappeso e 5% obesi) ma raddoppia e coinvolge il 54% degli adulti di 50-69 anni (39% risultano in sovrappeso e 15% obesi). L'eccesso ponderale è più frequente fra gli uomini (51%) rispetto alle donne (34%) ed è più frequente fra le persone con svantaggio sociale, per difficoltà economiche o bassa istruzione, soprattutto per l'obesità: fra le persone con molte difficoltà economiche il 51% è in eccesso ponderale (34% in sovrappeso e 17% obesi); fra le persone con basso livello di istruzione il 65% risulta in eccesso ponderale (41% in sovrappeso e ben il 24% obesi).

Il gradiente geografico è chiaro e mostra quote crescenti di persone in sovrappeso o obese dal Nord al Sud Italia (Fig. 43).

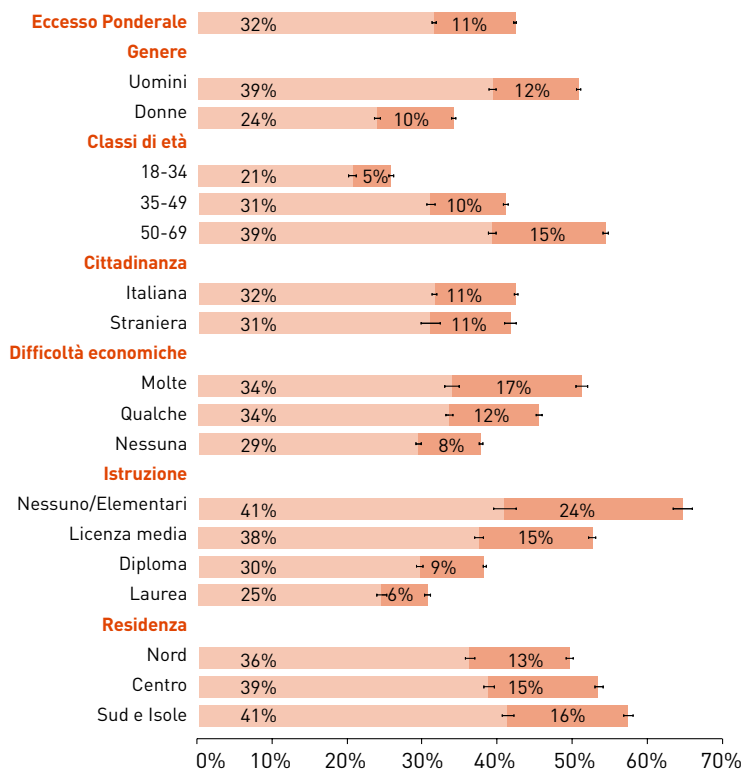


FIGURA 43. Eccesso ponderale (sovrappeso e obesità) in sottogruppi della popolazione adulta di 18-69 anni residenti in Italia

PASSI 2016-2019 (n~130mila). Prevalenze medie annue di quadriennio e relativi Intervalli di Confidenza al 95%.

Difficoltà economiche: sono riferite dall'intervistato che risponde alla domanda a risposta chiusa "Con le risorse finanziarie a sua disposizione, da reddito proprio o familiare, come arriva a fine mese?"

Il Titolo di studio: è riferito dall'intervistato che risponde alla domanda a risposta chiusa "Che titolo di studio ha?"

■ Sovrappeso
■ Obesità

Le persone in sovrappeso o obese non sembrano sempre consapevoli del proprio stato di eccesso ponderale e non si percepiscono tali: fra le persone in sovrappeso più della metà (54%) ritiene giusto il proprio peso corporeo; fra le persone obese c'è maggiore consapevolezza, tuttavia non è trascurabile il numero di persone (12%) che ritiene il proprio peso giusto e non troppo alto, con le donne che sono generalmente più consapevoli del problema rispetto agli uomini. La consapevolezza del proprio eccesso ponderale, per i rischi legati alla salute, è un aspetto importante perché favorisce l'adozione di stili di vita più salutari (Fig. 44).

L'analisi multivariata condotta con il modello di regressione di Poisson conferma come significative le differenze per caratteristiche sociodemografiche già chiare dall'analisi bivariata e mostra come l'obesità sia, a parità di caratteristiche socio-demografiche, più frequente fra gli uomini e disegni un gradiente sociale a sfavore delle persone più svantaggiate, per bassa istruzione o difficoltà economiche, e un chiaro gradiente geografico a sfavore del Meridione d'Italia (Tabella 24).

L'eccesso ponderale nella popolazione ultra 65enne: i dati PASSI d'Argento 2016-2019

In ogni fase della vita lo stato nutrizionale è un importante determinante delle condizioni di salute e in particolare, in età avanzata, gli eccessi, così come carenze alimentari, sono entrambi in grado di provocare la comparsa di processi patologici a carico di vari organi e di favorire il processo di invecchiamento dell'organismo. L'eccesso di peso favorisce l'insorgenza o l'aggravamento di patologie preesistenti (dismetaboliche, cardiovascolari, osteo-articolari) e influisce negativamente sulla qualità della vita della persona. La perdita di peso non intenzionale rappresenta, invece, un indicatore comunemente utilizzato per la fragilità dell'anziano.

L'eccesso ponderale è una condizione meno frequente con l'avanzare dell'età e superati i 75 anni di età, l'indice di massa corporea è comunque soggetto a variazioni legate

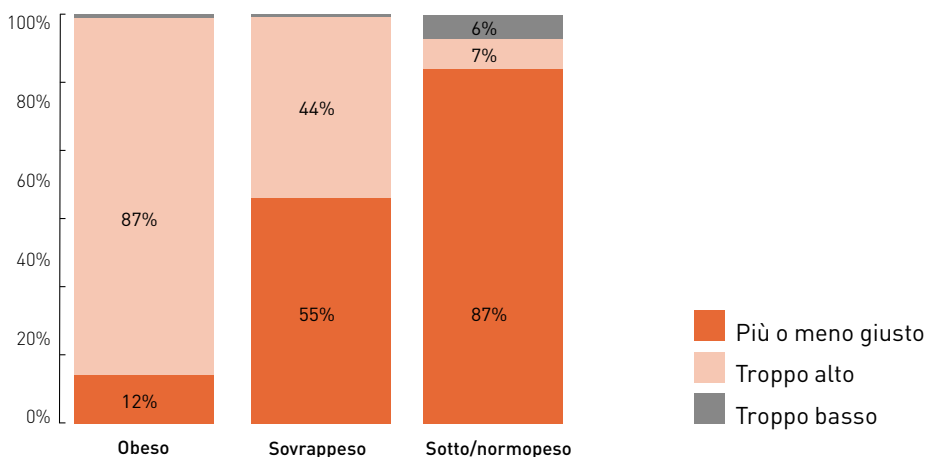


FIGURA 44. Percezione del proprio peso corporeo tra i 18-69enni residenti in Italia

PASSI 2016-2019 (n~130mila). Prevalenze medie annue di quadriennio

a fattori biologici e patologici e, se all'aumentare dell'età si riduce la quota di anziani in eccesso ponderale, aumenta progressivamente la quota di persone che perdono peso indipendentemente dalla loro volontà, fattore questo potenzialmente fragilizzante.

I dati riferiti dagli intervistati Passi d'Argento²⁸ relativi a peso e altezza portano a stimare che la gran parte delle persone ultra65enni (58%) è in eccesso ponderale: 44% in sovrappeso e 14% obeso (Fig. 45).

Come per gli adulti l'eccesso ponderale è maggiore fra gli uomini ed è chiaro un gradiente sociale a sfavore delle persone con difficoltà economiche (con 20% di persone obese fra chi ha molte difficoltà economiche vs 12% fra chi non ne ha) e basso livello di istruzione (con 17% di obesi fra le persone con più basso titolo di studio vs 9% fra i laureati) e un gradiente geografico a sfavore delle regioni meridionali.

I dati per età mettono in luce come all'avanzare di questa si riduce progressivamente la quota di persone in eccesso ponderale, che scende dal 61% nella classe 65-74enni al 48% nella classe degli over 85enni (Fig. 46).

	Obesità		
	Adj.PR	(IC 95%)	p value
Genere			
Uomini	1	-	-
Donne	0,45	[0,44 - 0,47]	p<0,01
Classe di età			
18-34 anni	1	-	-
35-49 anni	2,06	[1,97 - 2,14]	p<0,01
50-69 anni	3,31	[3,18 - 3,45]	p<0,01
Cittadinanza			
Italiana	1	-	-
Straniera	1,18	[1,10 - 1,26]	p<0,01
Difficoltà economiche			
Molte	1	-	-
Qualche	0,92	[0,87 - 0,97]	p<0,01
Nessuna	0,76	[0,72 - 0,80]	p<0,01
Titolo di studio			
Nessun/Licenza Elementare	1	-	-
Licenza Media	0,73	[0,68 - 0,79]	p<0,01
Diploma	0,52	[0,48 - 0,56]	p<0,01
Laurea	0,40	[0,37 - 0,43]	p<0,01
Area di residenza			
Nord	1	-	-
Centro	1,018	[0,98 - 1,05]	n.s.
Sud	1,373	[1,33 - 1,42]	p<0,01

TABELLA 24. Obesità fra gli adulti di 18-69 anni residenti in Italia: rapporti di prevalenza standardizzati - Adjusted Prevalence Ratios (Poisson Regression) e relativi Intervalli di Confidenza (IC95%). PASSI 2016-2019 (n~130mila)

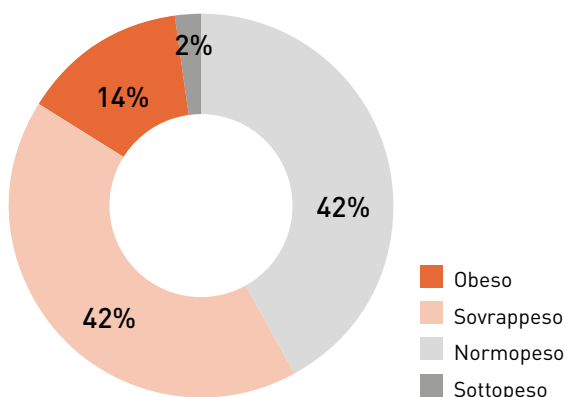
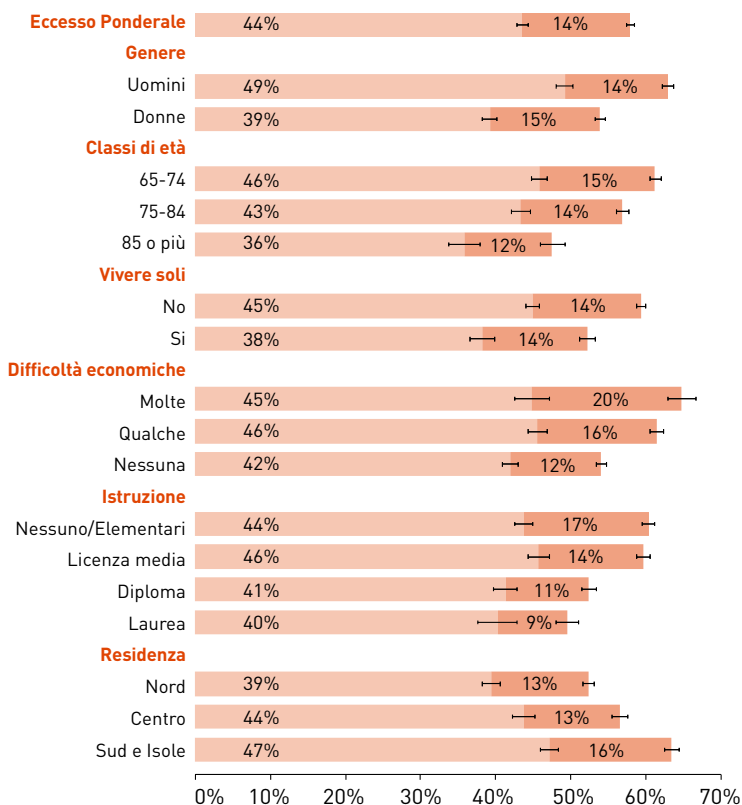


FIGURA 45. Categorie per peso corporeo fra gli ultra 65enni residenti in Italia
PASSI d'Argento 2016-2019 (n~56mila). Prevalenze medie annue di quadriennio



Difficoltà economiche: sono riferite dall'intervistato che risponde alla domanda a risposta chiusa "Con le risorse finanziarie a sua disposizione, da reddito proprio o familiare, come arriva a fine mese?"

Il Titolo di studio: è riferito dall'intervistato che risponde alla domanda a risposta chiusa "Che titolo di studio ha?"

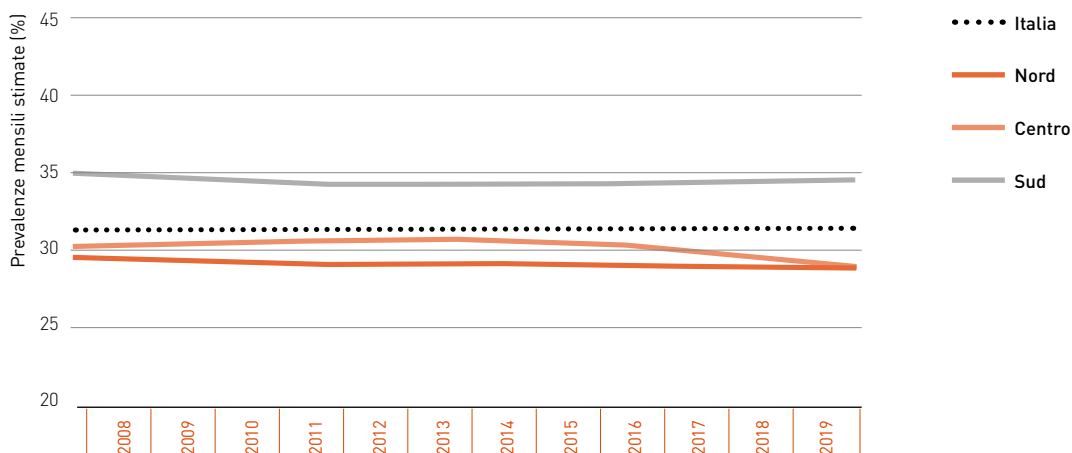
FIGURA 46. Eccesso ponderale (sovrappeso e obesità) in sottogruppi della popolazione ultra 65enne residente in Italia

PASSI d'Argento 2016-2019 (n~56mila). Prevalenze medie annue di quadriennio e relativi Intervalli di Confidenza al 95%

L'eccesso ponderale: cosa è cambiato negli ultimi anni?

Dal 2008 la quota di adulti in sovrappeso resta sostanzialmente stabile ma aumenta la prevalenza di obesi nel Sud come nel Nord del Paese, mentre fanno eccezioni le regioni del Centro, dove si è registrata una riduzione, lieve ma statisticamente significativa, dell'obesità (Fig. 47).

A – Sovrappeso per macroarea di residenza



B – Obesità per macroarea di residenza

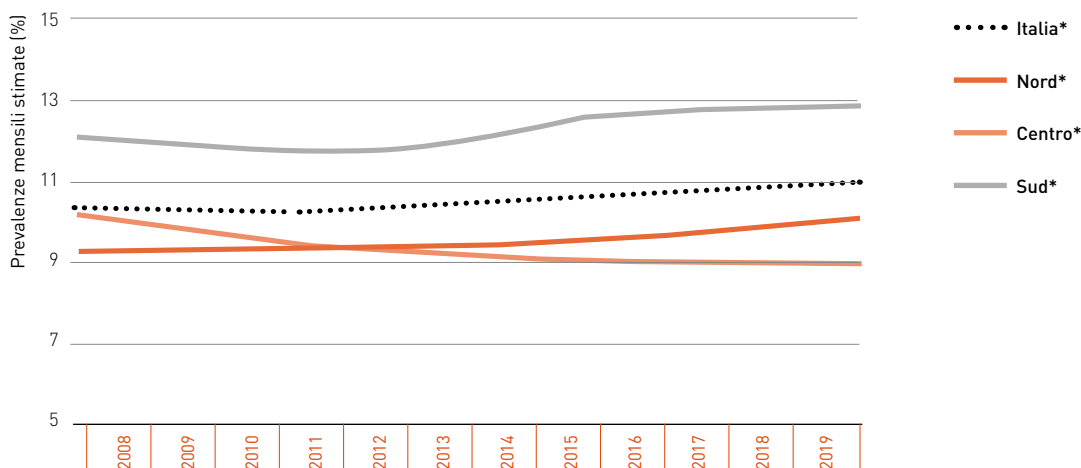


FIGURA 47. Sovrappeso (A) e obesità (B) fra gli adulti di 18-69 anni: trend temporali per macroarea geografica di residenza. PASSI 2008-2019

Prevalenze stimate da modelli di serie storiche (LOWESS – locallyweightedscatterplotsmoothing)

* Variazione statisticamente significativa ($p < 0,05$ Cochran-Orcutt test)

	Prevalenze grezze								
	Eccesso ponderale (sovrappeso e/o obesi)			Sovrappeso			Obesità		
	%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%	
Piemonte	38,1	37,1	39,0	28,7	27,8	29,6	9,4	8,8	10,0
Valle D'Aosta	33,4	30,4	36,5	23,5	20,8	26,4	9,9	8,1	12,1
Lombardia*	35,2	31,3	39,4	27,7	24,1	31,7	7,5	5,4	10,3
P.A. Bolzano	35,7	33,5	38,1	28,5	26,3	30,7	7,3	6,1	8,7
P.A. Trento	32,8	30,8	34,9	25,4	23,6	27,4	7,4	6,3	8,7
Veneto	40,0	39,2	40,9	30,5	29,7	31,3	9,5	9,0	10,1
Friuli Venezia Giulia	40,5	39,3	41,8	30,6	29,4	31,8	10,0	9,2	10,8
Liguria	35,6	34,2	37,0	26,9	25,7	28,2	8,7	7,9	9,5
Emilia Romagna	41,9	41,1	42,8	30,0	29,1	30,8	12,0	11,4	12,6
Toscana	35,9	35,1	36,7	27,4	26,7	28,2	8,5	8,0	8,9
Umbria	43,8	42,4	45,2	33,4	32,1	34,8	10,3	9,5	11,3
Marche	41,8	39,7	43,8	32,5	30,5	34,5	9,3	7,9	10,8
Lazio	39,7	38,7	40,7	30,6	29,7	31,5	9,1	8,6	9,7
Abruzzo	43,9	42,5	45,3	33,1	31,7	34,5	10,8	10,0	11,8
Molise	46,7	43,3	50,2	33,2	29,8	36,8	13,5	11,2	16,2
Campania	51,0	49,8	52,2	37,3	36,1	38,4	13,8	13,0	14,6
Puglia	46,4	45,4	47,4	33,9	32,9	34,9	12,5	11,8	13,2
Basilicata	46,8	45,1	48,4	37,1	35,4	38,7	9,7	8,8	10,8
Calabria	48,9	47,3	50,5	34,6	33,0	36,2	14,3	13,2	15,6
Sicilia	45,2	43,6	46,7	32,7	31,2	34,2	12,5	11,5	13,6
Sardegna	39,1	37,3	41,0	28,9	27,1	30,8	10,2	9,2	11,3
Italia	42,4	42,0	42,7	31,5	31,2	31,8	10,8	10,6	11,0

TABELLA 25. Eccesso ponderale tra gli adulti di 18-69 anni per Regione di residenza (dati grezzi e standardizzati per età e relativi Intervalli di Confidenza al 95%). PASSI 2016-2019 (n=130mila)

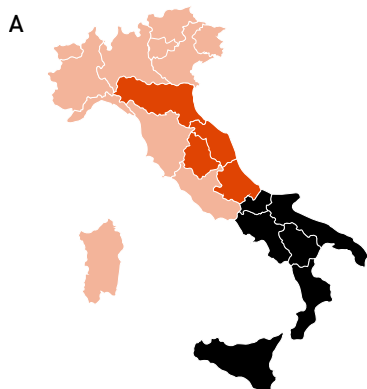
I dati standardizzati consentono un corretto confronto fra Regioni con diverse strutture per età delle popolazioni

* Il dato della regione Lombardia si riferisce al 2016 su una copertura parziale del territorio regionale che comprende la ASL della città di Milano

I dati regionali sull'eccesso ponderale nella popolazione adulta e nella popolazione anziana

Come è chiaro dai dati visti finora sulle differenze geografiche nell'eccesso ponderale, il Sud d'Italia si caratterizza come l'area con la più alta prevalenza di persone in sovrappeso e obese, ad eccezione della Sardegna, sia nella popolazione adulta che fra gli ultra 65enni. La quota di persone in eccesso ponderale fra gli adulti di 18-69 anni va dal 32% della Val d'Aosta al 52% della Campania che con la Calabria si contendono il titolo di regioni con la più alta prevalenza di obesità (circa il 14% a fronte di un valore medio nazionale di meno dell'11%) (Tabella 25) (Fig. 48). Analoga la variabilità territoriale dell'eccesso ponderale fra gli ultra 65enni, con valori che vanno dal 45% del Piemonte al 73% del Molise per eccesso ponderale e punte di quote di obesi che arrivano al 25% in Molise e al 17% in Campania, Abruzzo ma anche in Emilia-Romagna (Tabella 26) (Fig. 49).

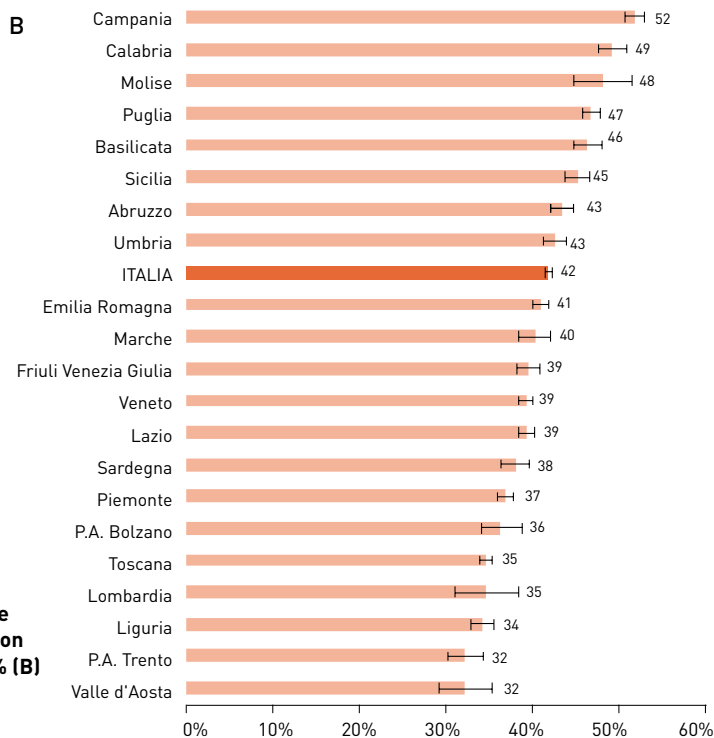
Prevalenze standardizzate per età									
Eccesso ponderale (sovrappeso e/o obesità)			Sovrappeso			Obesità			
%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%		
36,9	36,0	37,8	27,9	27,0	28,8	9,1	8,5	9,7	
32,1	29,1	35,3	23,1	20,3	26,1	9,0	7,3	11,0	
34,6	31,0	38,4	27,0	23,7	30,6	7,6	5,6	10,2	
36,3	34,0	38,7	29,0	26,8	31,3	7,3	6,1	8,7	
32,2	30,2	34,3	24,9	23,1	26,9	7,3	6,2	8,5	
39,3	38,5	40,1	30,0	29,2	30,8	9,3	8,8	9,8	
39,4	38,1	40,8	29,9	28,7	31,2	9,5	8,8	10,4	
34,2	32,8	35,5	25,8	24,6	27,1	8,3	7,6	9,2	
41,0	40,1	41,9	29,4	28,6	30,2	11,6	11,0	12,2	
34,6	33,9	35,4	26,5	25,8	27,2	8,2	7,7	8,6	
42,6	41,2	44,0	32,7	31,4	34,1	9,9	9,1	10,8	
40,3	38,5	42,1	31,4	29,7	33,2	8,9	7,7	10,2	
39,3	38,3	40,2	30,3	29,4	31,2	9,0	8,4	9,5	
43,4	42,0	44,8	32,8	31,5	34,2	10,6	9,7	11,5	
48,1	44,7	51,4	34,4	31,1	37,9	13,7	11,5	16,1	
51,8	50,7	53,0	37,8	36,7	39,0	14,0	13,2	14,9	
46,8	45,7	47,8	34,2	33,2	35,2	12,6	11,9	13,3	
46,3	44,7	47,9	36,9	35,3	38,5	9,4	8,5	10,4	
49,2	47,7	50,8	35,1	33,5	36,7	14,2	13,0	15,4	
45,2	43,7	46,7	32,8	31,3	34,3	12,4	11,4	13,5	
38,0	36,4	39,7	28,1	26,6	29,7	9,9	8,9	10,9	
41,9	41,5	42,2	31,2	30,9	31,5	10,6	10,4	10,9	



- peggiore del valore nazionale
- simile al valore nazionale
- migliore del valore nazionale

FIGURA 48. Eccesso ponderale fra gli adulti di 18-69 anni per Regione di residenza: confronto rispetto al valore nazionale (A) e prevalenze regionali con relativi Intervalli di Confidenza al 95% (B)

Dati standardizzati per età.
PASSI 2016-2019 (n~130mila).



	Prevalenze grezze								
	Eccesso ponderale (sovrappeso e/o obesità)			Sovrappeso			Obesità		
	%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%	
Piemonte	45,2	41,6	48,8	35,3	32,0	38,9	9,8	8,0	12,0
Valle D'Aosta*	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Lombardia*	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
P.A. Bolzano	50,7	48,6	52,8	38,9	36,9	41,0	11,8	10,4	13,2
P.A. Trento	49,8	47,2	52,4	38,7	36,2	41,3	11,1	9,6	12,8
Veneto	55,7	53,1	58,3	42,1	39,5	44,7	13,7	11,9	15,6
Friuli Venezia Giulia	53,9	52,9	54,8	39,5	38,6	40,4	14,4	13,7	15,1
Liguria	50,3	48,4	52,3	39,0	37,1	40,9	11,3	10,2	12,6
Emilia Romagna	57,3	55,5	59,0	40,9	39,1	42,6	16,4	15,3	17,5
Toscana	52,9	50,5	55,2	44,6	42,2	46,9	8,3	7,0	9,8
Umbria	57,7	55,6	59,8	42,2	40,1	44,4	15,5	14,0	17,2
Marche	55,9	49,9	61,7	43,6	37,8	49,7	12,3	8,7	16,9
Lazio	57,4	55,4	59,3	43,9	41,9	45,9	13,5	12,2	14,9
Abruzzo	60,5	58,5	62,4	43,7	41,8	45,7	16,7	15,3	18,3
Molise	79,9	69,0	87,6	56,6	36,0	75,1	23,3	10,5	43,9
Campania	67,0	65,4	68,6	49,6	48,0	51,3	17,4	16,1	18,7
Puglia	64,6	61,2	67,9	48,4	44,6	52,3	16,1	13,5	19,1
Basilicata	65,4	62,1	68,6	50,3	46,8	53,7	15,2	12,8	17,8
Calabria	63,5	61,3	65,6	48,0	45,7	50,3	15,5	14,0	17,0
Sicilia	66,3	62,2	70,2	49,7	45,2	54,1	16,7	13,5	20,4
Sardegna	52,6	49,7	55,4	38,4	35,7	41,1	14,2	12,2	16,6
Italia	57,8	57,1	58,6	43,6	42,8	44,3	14,3	13,8	14,8

TABELLA 26. Eccesso ponderale fra gli ultra 65enni per Regione di residenza (dati grezzi e standardizzati per età e relativi Intervalli di Confidenza al 95%). PASSI d'Argento 2016-2019 (n=56mila)

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

* Le regioni Lombardia e Val d'Aosta non hanno partecipato nel quadriennio 2016-2019

4.6.3 Consumo di frutta e verdura

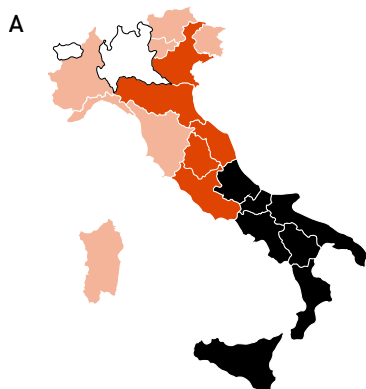
Una nutrizione corretta costituisce uno degli elementi fondamentali per evitare l'insorgenza di numerose condizioni patologiche o di controllare l'evoluzione di malattie preesistenti: una dieta subottimale è riconosciuta infatti come un fattore correlato alle malattie croniche non trasmissibili, ma a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

Le stime dell'Istituto Americano "Institute for Health Metrics and Evaluation" attribuiscono ai rischi legati alla carenza di frutta e verdura nell'alimentazione, in tutto il mondo nel 2019, più di 1,5 milioni di decessi e più di 4 milioni di anni di vita vissuti con disabilità, e per l'Italia stima che ammontino rispettivamente a 8mila decessi e 16mila anni di vita vissuti con disabilità¹.

L'adozione di uno stile alimentare corretto e salutare si conferma un fattore protettivo per lo sviluppo di patologie cardiovascolari, respiratorie e neoplasie. Tra le cause di cancro prevenibili elencate nel WHO Global Status Report in NCDs, tutte relative allo stile di vita, vengono incluse l'inattività fisica, l'eccesso ponderale ma anche il basso consumo di frutta e verdura, di fibre e di calcio assunti con la dieta²⁹.

Frutta e verdura sono alimenti privi di grassi e ricchi di vitamine, minerali e fibre, per questo giocano un ruolo protettivo nella prevenzione di cardiopatie e tumori, in

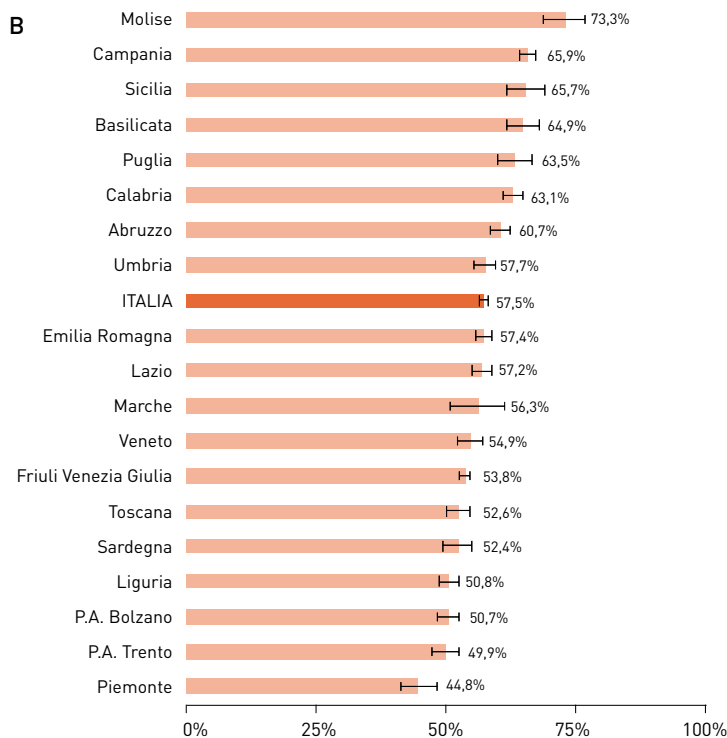
Prevalenze standardizzate per età								
Eccesso ponderale (sovrappeso e/o obesità)			Sovrappeso			Obesità		
%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%	
44,8	41,4	48,3	34,9	31,7	38,3	9,9	8,1	12,0
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
50,7	48,5	52,8	39,2	37,1	41,3	11,5	10,2	12,9
49,9	47,3	52,5	38,7	36,2	41,2	11,2	9,7	13,0
54,9	52,5	57,4	41,6	39,1	44,0	13,4	11,7	15,2
53,8	52,8	54,7	39,4	38,5	40,3	14,4	13,7	15,1
50,8	48,8	52,8	39,5	37,6	41,5	11,3	10,1	12,6
57,4	55,7	59,1	40,9	39,2	42,7	16,5	15,4	17,6
52,6	50,3	54,9	44,5	42,2	46,9	8,1	6,9	9,6
57,7	55,6	59,8	42,1	40,0	44,3	15,6	14,1	17,3
56,3	51,0	61,4	44,6	39,2	50,0	11,7	8,6	15,8
57,2	55,3	59,2	43,8	41,8	45,8	13,5	12,2	14,9
60,7	58,7	62,6	43,9	41,9	45,9	16,8	15,3	18,3
73,3	69,0	77,2	47,9	42,9	53,1	25,3	21,1	30,1
65,9	64,2	67,5	48,7	47,0	50,4	17,2	15,9	18,5
63,5	60,2	66,7	47,7	44,0	51,3	15,9	13,5	18,6
64,9	61,7	68,1	50,0	46,7	53,4	14,9	12,7	17,4
63,1	61,0	65,1	47,7	45,6	49,9	15,4	13,9	16,9
65,7	61,8	69,4	49,6	45,3	53,8	16,1	13,3	19,4
52,4	49,6	55,2	38,6	35,9	41,3	13,8	11,9	16,0
57,5	56,7	58,2	43,3	42,6	44,1	14,1	13,6	14,7



- peggiore del valore nazionale
- simile al valore nazionale
- migliore del valore nazionale

FIGURA 49. Eccesso ponderale fra gli ultra 65enni per Regione: confronto rispetto al valore nazionale (A) e prevalenze regionali con relativi Intervalli di Confidenza al 95% (B)

Dati standardizzati per età. PASSI d'Argento 2016-2019 (n=56mila)



particolare per i tumori che coinvolgono il tratto digerente (esofago, stomaco, pancreas, colon-retto, rene).

L'Organizzazione mondiale della sanità raccomanda un consumo giornaliero di almeno 400 grammi di frutta e verdura, corrispondente a circa cinque porzioni da 80 gr (*five a day*). Contrariamente alle raccomandazioni, i consumi giornalieri stimati a livello globale sono di gran lunga inferiori ai valori indicati: 94 grammi di frutta vs 200-300 g consigliati e 190 grammi di verdura vs 290-430 g considerati ottimali.

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

Come PASSI e PASSI d'Argento misurano il consumo di frutta e verdura

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

Consumo di frutta e verdura nella popolazione adulta: i dati PASSI 2016-2019

Dai dati PASSI³⁰ risulta che in Italia, meno di 5 adulti su 10 consumano 1-2 porzioni di frutta o verdura al giorno, 4 su 10 ne consumano 3-4 porzioni, mentre appena 1 su 10 (9,8%, IC95%: 9,6-10,0%) ne consuma la quantità raccomandata dalle linee guida per una corretta alimentazione, ovvero 5 porzioni al giorno (*five a day*). Una piccola quota di persone (3%), dichiara di non consumare né frutta né verdura (Fig. 50).

Consumare almeno 5 porzioni di frutta e verdura al giorno, come raccomandato, è un'abitudine che cresce con l'avanzare dell'età, è più frequente fra le donne, tra le persone senza difficoltà economiche e tra le persone più istruite, ma resta un'abitudine che coinvolge comunque una quota molto contenuta di persone che al più raggiunge il 12% fra i maggiori consumatori. Anche l'adesione al *five a day*, mostra un gradiente Nord-Sud a sfavore del mezzogiorno (Fig. 51A).

Se l'adesione al *five a day* resta un'abitudine di pochi, quasi la metà della popolazione consuma almeno 3 porzioni di frutta o verdura al giorno (Fig. 51B); le caratteristiche di chi ha comunque questa buona abitudine, come per chi raggiunge le 5 porzioni al giorno, restano significativamente associate al genere femminile, all'età, al vantaggio socioeconomico, per risorse finanziarie, livello di istruzione e cittadinanza italiana, e alla residenza nelle regioni settentrionali (Tabella 27).

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

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

Difficoltà economiche: sono riferite dall'intervistato che risponde alla domanda a risposta chiusa "Con le risorse finanziarie a sua disposizione, da reddito proprio o familiare, come arriva a fine mese?"

Il Titolo di studio: è riferito dall'intervistato che risponde alla domanda a risposta chiusa "Che titolo di studio ha?"

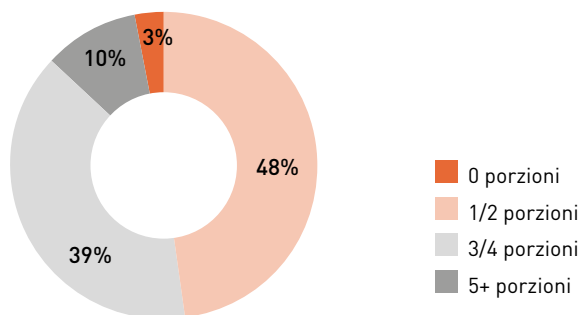


FIGURA 50. Consumo di frutta e/o verdura giornaliero fra gli adulti di 18-69 anni residenti in Italia

PASSI 2016-2019 (n~130mila). Prevalenze medie annue di quadriennio

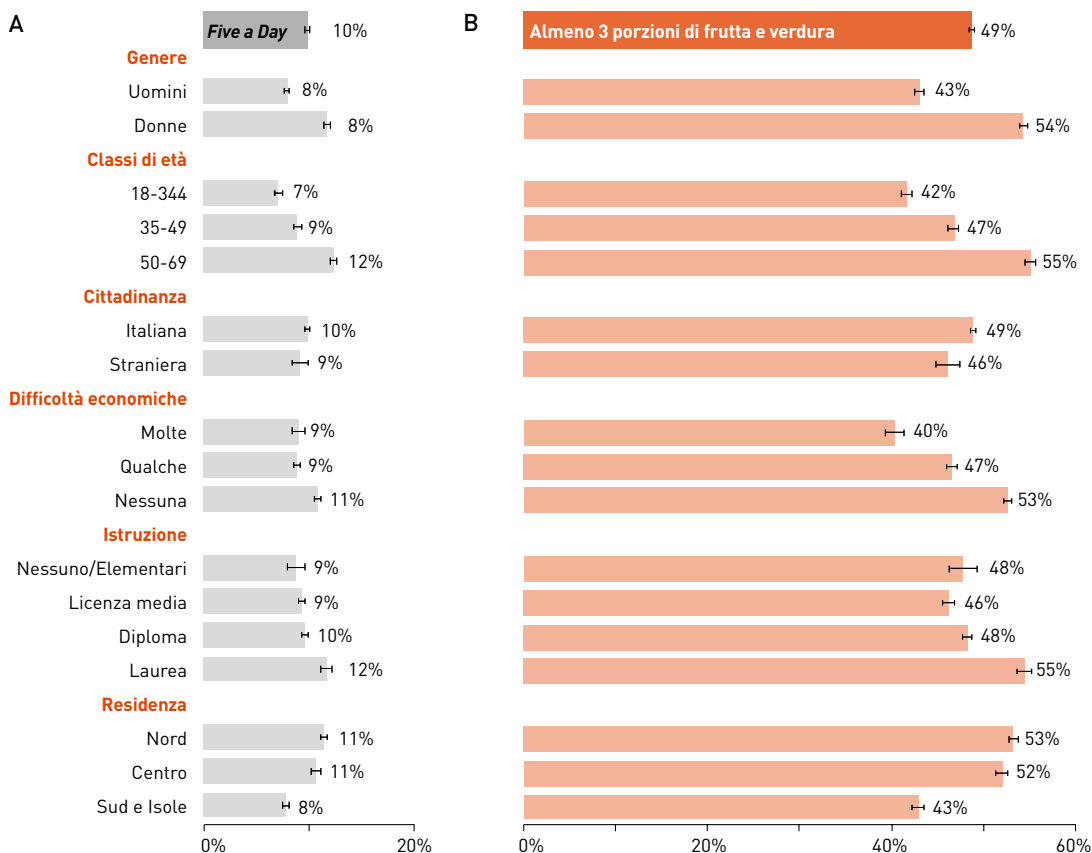


FIGURA 51. Consumo di frutta e/o verdura: adesione al Five a day (A) e consumo di almeno 3 porzioni (B) per sottogruppi della popolazione di 18-69 anni residenti in Italia. PASSI 2016-2019 (n~130mila)

Prevalenze medie annue di quadriennio e relativi Intervalli di Confidenza al 95%

	<i>Five a day</i>			Almeno 3 porzioni di frutta e/o verdura		
	Adj.PR	(IC 95%)	p value	Adj.PR	(IC 95%)	p value
Genere						
Uomini	1	-	-	1	-	-
Donne	1,54	[1,47 - 1,61]	p<0,01	1,58	[1,53 - 1,62]	p<0,01
Classe di età'						
18-34 anni	1	-	-	1	-	-
35-49 anni	1,26	[1,18 - 1,34]	p<0,01	1,23	[1,19 - 1,28]	p<0,01
50-69 anni	1,91	[1,79 - 2,03]	p<0,01	1,81	[1,74 - 1,87]	p<0,01
Cittadinanza						
Italiana	1	-	-	1	-	-
Straniera	0,93	[0,84 - 1,03]	n.s.	0,91	[0,86 - 0,96]	p<0,01
Difficoltà economiche						
Molte	1	-	-	1	-	-
Qualche	0,90	[0,83 - 0,98]	p<0,05	1,20	[1,14 - 1,26]	p<0,01
Nessuna	1,02	[0,94 - 1,10]	n.s.	1,40	[1,33 - 1,47]	p<0,01
Titolo di studio						
Nessun/Licenza Elementare	1	-	-	1	-	-
Licenza Media	1,25	[1,12 - 1,40]	p<0,01	1,05	[0,997 - 1,14]	n.s.
Diploma	1,41	[1,26 - 1,57]	p<0,01	1,20	[1,12 - 1,29]	p<0,01
Laurea	1,70	[1,51 - 1,91]	p<0,01	1,45	[1,35 - 1,57]	p<0,01
Area di residenza						
Nord	1	-	-	1	-	-
Centro	0,921	[0,88 - 0,97]	p<0,01	0,96	[0,93 - 0,99]	p<0,05
Sud	0,694	[0,66 - 0,73]	p<0,01	0,71	[0,69 - 0,78]	p<0,01

TABELLA 27. Consumo di frutta e verdura fra gli adulti di 18-69 anni residenti in Italia: rapporti di prevalenza standardizzati. Adjusted Prevalence Ratios (Poisson Regression) e relativi Intervalli di Confidenza (IC95%). PASSI 2016-2019 (n~130mila)

Il consumo di frutta e verdura fra gli ultra65enni: PASSI d'Argento 2016-2019

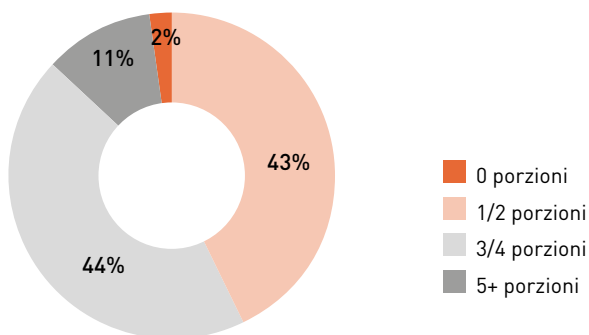
I dati di PASSI d'Argento³¹ mostrano anche per gli ultra 65enni una scarsa adesione al *five a day*: fra gli intervistati nel quadriennio 2016-2019, il 43% ha dichiarato di consumare 1-2 porzioni quotidiane di frutta o verdura, il 44% 3-4 porzioni e solo l'11% ha dichiarato di raggiungere le 5 porzioni al giorno raccomandate (Fig. 52).

Dunque anche fra gli ultra65enni la quota di persone che consuma 5 porzioni di frutta e/o verdura al giorno, come raccomandato anche in questa età, non è diversa da quanto si osserva fra la popolazione adulta.

Anche in questa fascia della popolazione l'adesione al *five a day*, coinvolge una quota contenuta di persone e non differisce molto nei vari sottogruppi (al più raggiunge il 18% fra i maggiori consumatori): non vi sono differenze di genere, ma l'adesione al *five a day* si dimezza con l'avanzare dell'età (scende dal 13% nei 65-74enni al 7% fra gli ultra 85enni) e anche in questa fascia della popolazione disegna un gradiente sociale a sfavore delle persone socialmente più svantaggiate, per risorse economiche o titolo di studio e un gradiente geografico a sfavore delle regioni meridionali (Fig. 53A).

FIGURA 52. Consumo di frutta e/o verdura giornaliero fra gli ultra 65enni residenti in Italia.

PASSI d'Argento 2016-2019 (n~56mila).
Prevalenze medie annue di quadriennio



Difficoltà economiche: sono riferite dall'intervistato che risponde alla domanda a risposta chiusa "Con le risorse finanziarie a sua disposizione, da reddito proprio o familiare, come arriva a fine mese?"

Il Titolo di studio: è riferito dall'intervistato che risponde alla domanda a risposta chiusa "Che titolo di studio ha?"

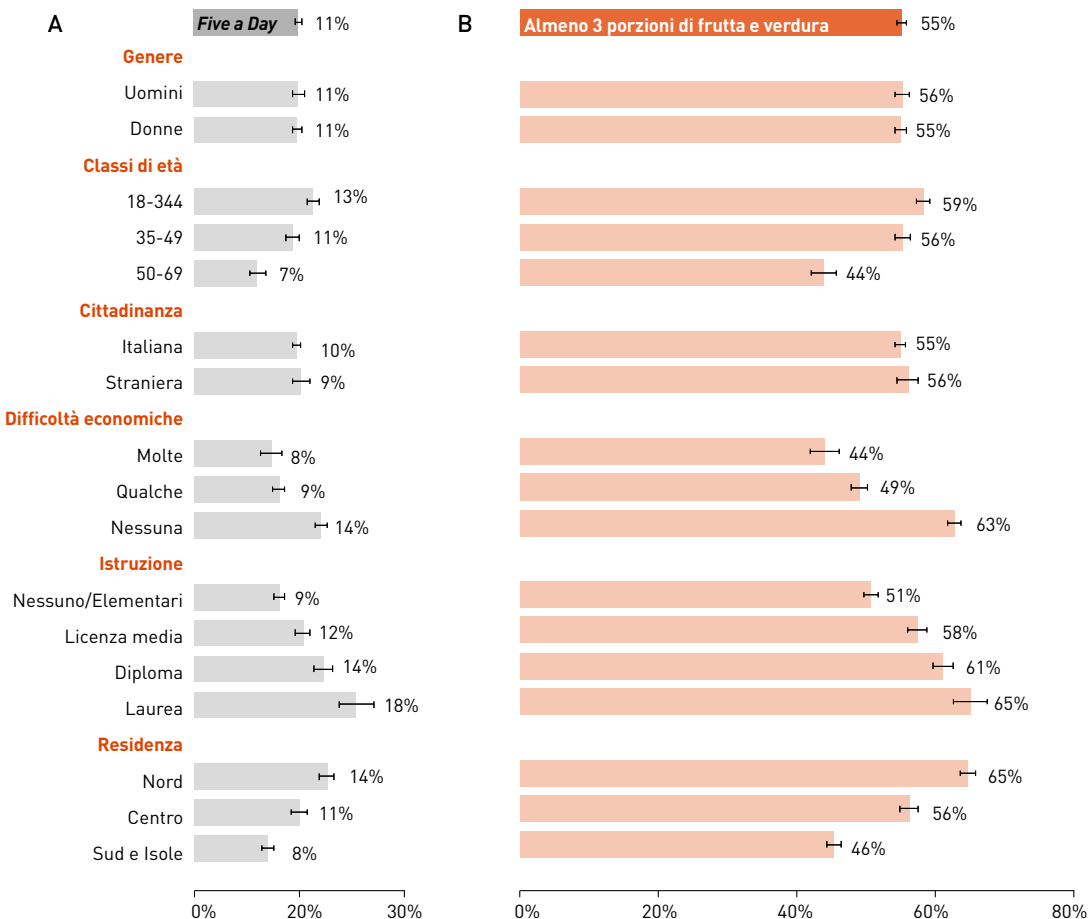


FIGURA 53. Consumo di frutta e/verdura: adesione al Five a day (A) e consumo di almeno 3 porzioni (B) in sottogruppi della popolazione ultra 65enne residente in Italia. PASSI d'Argento 2016-2019 (n~56mila)

Prevalenze medie annue di quadriennio e relativi Intervalli di Confidenza al 95%

Sebbene sia bassa l'adesione al *five a day*, la gran parte degli ultra 65enni (55%) dichiara di consumare fino a 3 porzioni di frutta e/o verdura al giorno. Il loro profilo conferma che non vi sono differenze fra uomini e donne, conferma il gradiente sociale a sfavore delle persone con meno risorse o bassa istruzione e il gradiente geografico a sfavore del Meridione, ma soprattutto mette in luce quanto la buona abitudine venga abbandonata con l'avanzare dell'età e la quota di chi consuma mediamente almeno 3 porzioni di frutta e/o verdura al giorno scende dal 59% nei 65-74enni al 44% dopo gli 85 anni (Fig. 53B).

Il consumo di frutta e/o verdura si riduce con l'età, presumibilmente per problemi di masticazione, infatti fra coloro che riferiscono problemi nella masticazione oltre la metà (54%) non supera le 2 porzioni di frutta e/o verdura al giorno, e meno del 7% riesce a consumare 5 porzioni. I problemi di masticazione interessano una quota non trascurabile, di ultra 65enni al 13% degli intervistati, ma sale al 29% dopo gli 85 anni, e coinvolge ancora una volta di più le persone con difficoltà economiche (29%), bassa istruzione (18%) e residenti nel Meridione (20%).

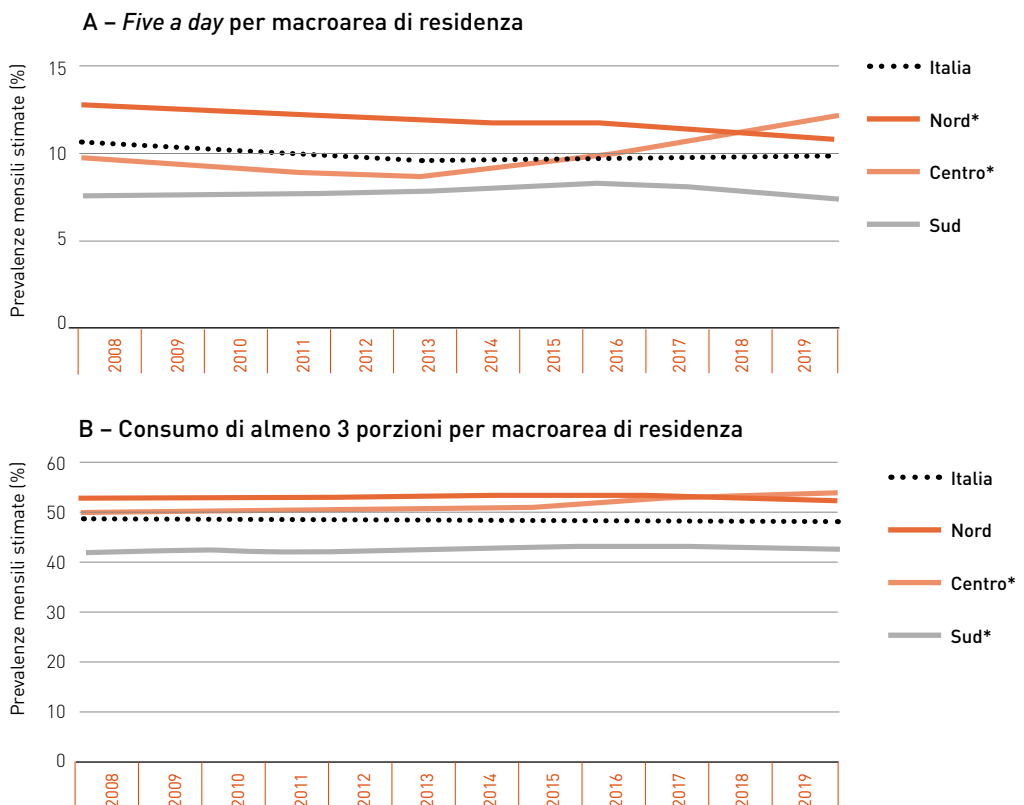


FIGURA 54. Consumo di frutta e verdura fra gli adulti di 18-69 anni: adesione al *five a day* (A) e consumo di almeno 3 porzioni (B): trend per macroarea geografica di residenza. PASSI 2008-2019

Dati standardizzati per età. PASSI 2016-2019 (n~130mila)

* Variazione statisticamente significativa (p <0.05 Cochrane-Orcutt test)

Il consumo di frutta e/o verdura: cosa è cambiato negli ultimi anni?

Dal 2008 la quota di persone che aderisce al *five a day* resta sostanzialmente stabile, si intravede un aumento significativo solo nelle Regioni del Centro Italia dal 2013, sostenuto da un aumento della quota di persone che consuma mediamente più porzioni di frutta e verdura, ma una riduzione nelle regioni settentrionali (Figg. 54A e 54B).

Il consumo medio di frutta e/o verdura nelle regioni centrali è oggi paragonabile al consumo fra i residenti al Nord, mentre si mantiene sempre minore il consumo nelle regioni del Meridione, anche se non mancano eccezioni sia al Nord che al Sud.

	Prevalenze grezze						Prevalenze standardizzate per età					
	Five a day			Almeno 3 porzioni			Five a day			Almeno 3 porzioni		
	%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%	
Piemonte	12,5	11,8	13,1	57,1	56,1	58,1	12,2	11,6	12,9	56,7	55,7	57,7
Valle D'Aosta	12,1	10,1	14,5	55,1	51,8	58,3	11,5	9,6	13,7	54,8	51,7	58,0
Lombardia *	11,5	9,0	14,4	57,7	53,5	61,8	11,0	8,8	13,7	58,4	54,4	62,3
P.A. Bolzano	9,2	7,8	10,7	48,2	45,7	50,6	9,0	7,7	10,5	48,3	45,9	50,8
P.A. Trento	12,2	10,9	13,6	56,6	54,5	58,8	11,8	10,6	13,3	56,0	53,8	58,1
Veneto	12,1	11,6	12,7	55,1	54,2	56,0	11,9	11,4	12,5	54,6	53,7	55,4
Friuli Venezia Giulia	9,9	9,1	10,7	50,0	48,7	51,4	9,7	8,9	10,6	48,9	47,5	50,4
Liguria	15,6	14,5	16,7	59,2	57,7	60,6	14,8	13,8	15,9	58,0	56,5	59,4
Emilia Romagna	9,0	8,4	9,5	46,3	45,4	47,2	8,8	8,3	9,4	45,9	45,0	46,8
Toscana	10,4	9,9	10,9	54,0	53,2	54,8	10,2	9,7	10,7	53,6	52,7	54,4
Umbria	7,4	6,7	8,3	46,8	45,3	48,3	7,3	6,5	8,1	46,2	44,7	47,7
Marche	13,8	12,5	15,3	56,0	54,0	58,0	13,3	12,1	14,7	55,4	53,5	57,2
Lazio	10,4	9,9	11,1	50,7	49,7	51,7	10,3	9,7	10,9	50,3	49,3	51,4
Abruzzo	5,6	4,9	6,3	41,7	40,3	43,2	5,6	4,9	6,3	41,6	40,1	43,1
Molise	4,3	3,0	6,1	35,7	32,4	39,1	4,0	2,8	5,7	35,5	32,3	38,8
Campania	7,6	7,0	8,2	39,4	38,3	40,6	7,7	7,1	8,3	39,6	38,4	40,7
Puglia	5,5	5,0	6,0	40,7	39,7	41,8	5,5	5,0	6,0	41,0	39,9	42,0
Basilicata	6,4	5,7	7,3	42,0	40,4	43,7	6,4	5,6	7,2	42,0	40,4	43,7
Calabria	3,4	2,8	4,1	37,6	36,0	39,2	3,4	2,9	4,1	37,6	36,1	39,2
Sicilia	10,6	9,8	11,5	47,9	46,4	49,5	10,7	9,9	11,6	47,9	46,4	49,4
Sardegna	15,2	13,8	16,8	56,6	54,8	58,5	14,6	13,4	15,8	55,7	54,0	57,4
Italia	9,8	9,6	10,0	48,8	48,5	49,1	9,6	9,5	9,8	48,5	48,2	48,8

TABELLA 28. Consumo di frutta e verdura tra gli adulti di 18-69 anni per regione di residenza (dati grezzi e standardizzati per età e relativi Intervalli di Confidenza al 95%). PASSI 2016-2019 (n=130mila)

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

* Il dato della regione Lombardia si riferisce al 2016 su una copertura parziale del territorio regionale che comprende la ASL della città di Milano

I dati regionali sul consumo di frutta e verdura nella popolazione adulta e nella popolazione anziana

Il gradiente geografico è chiaro e mostra che l'adesione al *five a day*, come il consumo medio di frutta e verdura, è significativamente più bassa nelle Regioni nel Centro-Sud rispetto a quelle del Nord Italia, ad eccezione delle Isole in cui il consumo di 5 porzioni al giorno è fra le più alte. Differenze che sono analoghe sia nella popolazione adulta che fra gli ultra 65enni (Tabelle 28 e 29) (Figg. 55, 56).

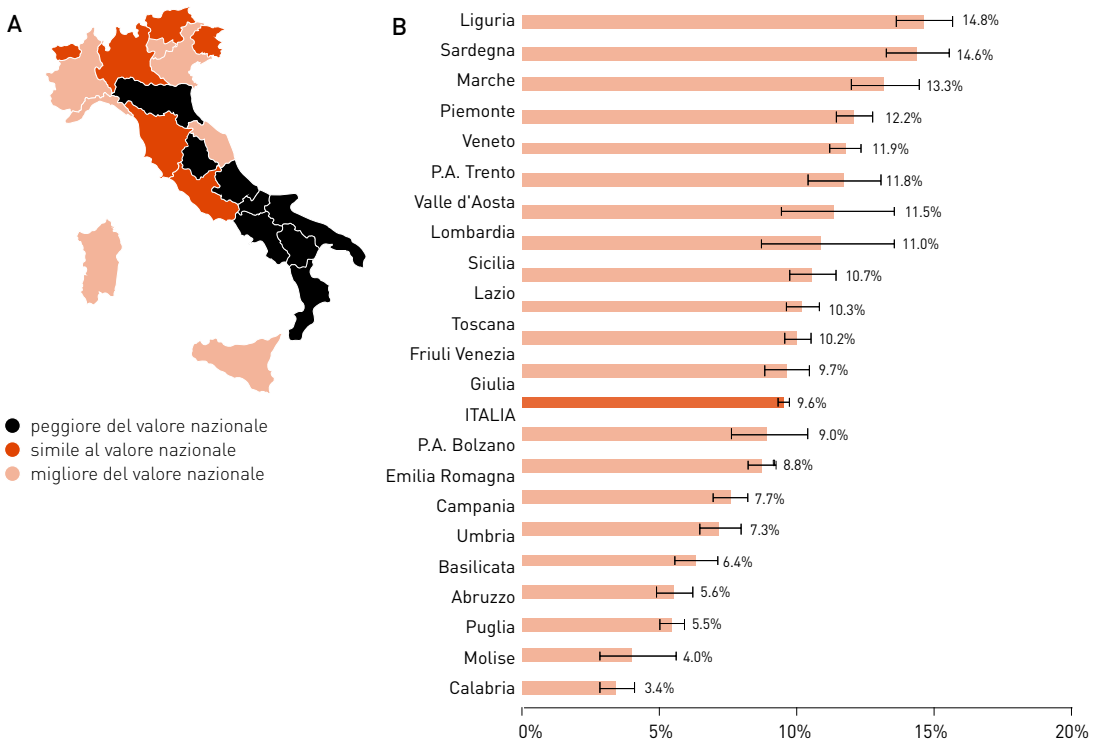


FIGURA 55. Adesione al *five a day* tra i 18-69enni per Regione di residenza: confronto rispetto al valore nazionale (A) e prevalenze regionali con relativi Intervalli di Confidenza al 95% (B)

Dati standardizzati per età. PASSI 2016-2019 (n~130mila)

	Prevalenze grezze						Prevalenze standardizzate per età					
	Five a day			Almeno 3 porzioni			Five a day			Almeno 3 porzioni		
	%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%	
Piemonte	10,7	8,8	12,8	66,3	62,9	69,6	10,3	8,6	12,3	66,3	63,2	69,3
Valle D'Aosta *	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Lombardia *	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
P.A. Bolzano	5,9	5,0	6,9	49,0	47,0	51,1	5,9	5,0	7,0	48,7	46,7	50,7
P.A. Trento	17,2	15,4	19,1	63,5	61,0	65,9	17,3	15,6	19,2	63,6	61,1	66,0
Veneto	14,3	12,7	16,0	66,4	63,8	68,9	14,2	12,6	15,9	66,0	63,6	68,4
Friuli Venezia Giulia	8,9	8,4	9,4	57,7	56,8	58,6	8,9	8,4	9,4	57,7	56,7	58,6
Liguria	21,3	19,9	22,9	64,8	63,0	66,6	21,2	19,7	22,8	65,1	63,2	66,9
Emilia Romagna	15,2	13,8	16,6	66,1	64,1	67,9	15,4	14,1	16,8	66,3	64,4	68,2
Toscana	16,2	14,6	18,0	59,1	56,9	61,3	16,3	14,7	18,0	59,3	57,1	61,5
Umbria	6,7	5,7	7,8	50,0	47,9	52,1	6,8	5,8	8,0	50,5	48,4	52,7
Marche	18,2	14,4	22,9	67,8	62,1	72,9	17,6	14,5	21,2	68,7	63,7	73,3
Lazio	9,3	8,3	10,4	54,2	52,3	56,0	9,3	8,3	10,4	54,0	52,1	55,8
Abruzzo	6,8	5,9	7,8	46,9	45,0	48,7	6,9	6,0	7,9	47,3	45,4	49,1
Molise	4,8	2,9	8,0	42,6	24,0	63,6	6,2	4,4	8,8	38,8	34,5	43,3
Campania	5,9	5,2	6,6	40,2	38,8	41,6	5,6	4,9	6,3	39,0	37,7	40,4
Puglia	8,0	6,4	9,8	40,3	37,2	43,5	8,0	6,4	9,8	39,5	36,6	42,5
Basilicata	8,2	6,8	9,8	53,2	50,2	56,1	8,3	6,9	9,9	53,4	50,5	56,3
Calabria	6,2	5,0	7,5	43,7	41,6	45,8	5,9	4,9	7,1	43,2	41,2	45,2
Sicilia	12,0	9,6	14,9	56,0	52,1	59,9	11,4	9,2	14,0	55,5	51,7	59,2
Sardegna	17,0	15,0	19,1	67,0	64,5	69,5	16,6	14,7	18,7	66,3	63,8	68,8
Italia	11,2	10,8	11,6	55,3	54,6	56,0	11,1	10,7	11,5	55,1	54,4	55,7

TABELLA 29. Consumo di frutta e verdura tra gli ultra 65enni per regione di residenza (dati grezzi e standardizzati per età e relativi Intervalli di Confidenza al 95%)

PASSI d'Argento 2016-2019 (n=56mila)

* Le regioni Lombardia e Val d'Aosta non hanno partecipato nel quadriennio 2016-2019

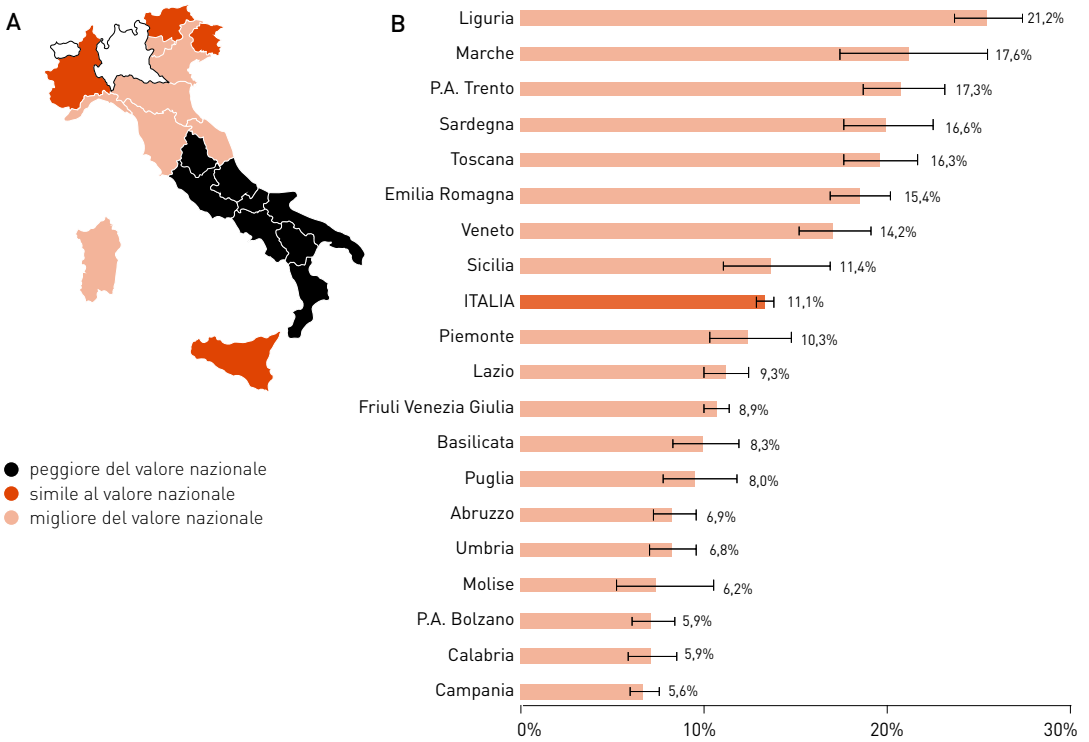


FIGURA 56. Adesione al *five a day* tra gli ultra 65enni per Regione di residenza: confronto rispetto al valore nazionale (A) e prevalenze regionali con relativi Intervalli di Confidenza al 95% (B). Dati standardizzati per età PASSI d'Argento 2016-2019 (n~56mila)

BIBLIOGRAFIA

Sedentarietà

1. Istituto Superiore di Sanità Movimento, sport e salute: l'importanza delle politiche di promozione dell'attività fisica e le ricadute sulla collettività. A cura di Barbara De Mei, Chiara Cadeddu, Paola Luzi, Angela Spinelli 2018, ii, 95 p. Rapporti ISTISAN 18/9
2. Cavill N, Kahlmeier S, Racioppi F (Ed.). Physical activity and health in Europe: evidence for action. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe; 2006. Disponibile all'indirizzo: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0011/87545/E89490.pdf; last access 18/06/2018
3. Colditz G, Cannuscio C, Frazier A. Physical activity and reduced risk of colon cancer: implications for prevention. *Cancer Causes and Control*, 1997, 8: 649-667.
4. Weight control and physical activity. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2002 (IARC Handbook of Cancer Prevention, Vol. 6).
5. Thune I, Furberg A-S. Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2001, 33(Suppl.):S530-S550.
6. Gammon MD et al. Recreational physical activity and breast cancer risk among women under age 45 years. *American Journal of Epidemiology*, 1998, 147:273-280.
7. Latikka P, Pukkala E, Vihko V. Relationship between the risk of breast cancer and physical activity. *Sports Medicine*, 1998, 26:133-143.
8. Verloop J et al. Physical activity and breast cancer risk in women aged 20-54 years. *Journal of the National Cancer Institute*, 2000, 92:128-135.
9. Tehard B et al. Effect of physical activity on women at increased risk of breast cancer: results from the E3N Cohort Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 2006, 15(1):57-64.
10. Moore SC, Lee IM, Weiderpass E, et al. Association of leisure-time physical activity with risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults. *JAMA Intern Med* 2016;176(6):816-25.
11. La sorveglianza Passi. Attività fisica secondo le raccomandazioni dell'OMS. <https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/attivita-oms>
12. La sorveglianza Passi d'Argento. Attività fisica secondo le raccomandazioni dell'OMS e il PASE. <https://www.epicentro.iss.it/passi-argento/dati/attivita-oms>
13. FAO, IFAD, UNICEF, WFP and WHO. 2018. The State of Food Security and Nutrition in the World 2018. Building climate resilience for food security and nutrition. Rome, FAO. (ultimo accesso 24 marzo 2020 <http://www.fao.org/3/i9553en/i9553en.pdf>)
14. Nyholm M, Gullberg B, Merlo J, Lundqvist-Persson C, Råstam L, Lindblad U. The validity of obesity based on self-reported weight and height: Implications for population studies. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15:197-208.
15. Kuczmarski MF, Kuczmarski RJ, Najjar M. Effects of age on validity of self-reported height, weight, and body mass index: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Am Diet Assoc*. 2001;101:28-34.
16. Spencer EA, Appleby PN, Davey GK, Key TJ. Validity of self-reported height and weight in 4808 EPIC-Oxford participants. *Public Health Nutr*. 2002;5:561-5.
17. Rowland ML. Self-reported weight and height. *Am J Clin Nutr*. 1990;52:1125-33.
18. Niedhammer I, Bugel I, Bonenfant S, Goldberg M, Leclerc A. Validity of self-reported weight and height in the French GAZEL cohort. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:1111-17.
19. Lee DH, Shin A, Kim J, Yoo KY, Sung J. Validity of self-reported height and weight in a Korean population *J Epidemiol* 2011; 21(1):30-6.
20. Gorber SC, Tremblay M, Moher D, Gorber B. A comparison of direct vs. self-report measures for assessing height, weight and body mass index: a systematic review. *Obesity Reviews*. 2007; 8 (4): 307-326.
21. Ezzati M, Martin H, Skjold S, Vander Hoorn S, Murray CJL. Trends in national and state-level obesity in the USA after correction for self-report bias: analysis of health surveys. *J R Soc Med* 2006;99:250-257.
22. La sorveglianza Passi. Sovrappeso e Obesità. <https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/sovrappeso>
23. La sorveglianza Passi d'Argento. Sovrappeso e Obesità <https://www.epicentro.iss.it/passi-argento/dati/obesita>

Frutta e verdura

24. WHO 2011. Global status report on noncommunicable diseases 2010. https://www.who.int/chp/ncd_global_status_report/en/
25. La sorveglianza Passi. Consumo di frutta e verdura <https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/frutta>
26. La sorveglianza Passi. Consumo di frutta e verdura <https://www.epicentro.iss.it/passi-argento/dati/5A-Day#dati>

4.6.4 Fumo e Alcol nella popolazione italiana ai tempi della pandemia: cosa sta cambiando? Il contributo di PASSI e PASSI d'Argento alla valutazione dell'impatto della pandemia sulla popolazione generale

La pandemia COVID-19 ha investito la collettività su molteplici aspetti di vita non solo relativi alla salute, ma anche economici, sociali e culturali. L'emergenza pandemica in sé e le stesse misure di contenimento del contagio hanno avuto e continueranno presumibilmente ad avere conseguenze a lungo termine sul mondo produttivo e sull'economia in generale del Paese, sulla gestione di prestazioni di cura e assistenziali alla popolazione, sulla socialità dei singoli; il lavoro diminuisce, l'erogazione di servizi socio-sanitari alla cittadinanza subisce ritardi o inefficienze, i luoghi di cultura sono stati e sono ancora soggetti a chiusure e le occasioni di socialità si sono ridotte, così come le occasioni di incontro e relazioni interpersonali. Ogni cittadino è dunque coinvolto a prescindere dall'esperienza diretta o indiretta della malattia, e questo può inevitabilmente avere effetti sulla salute individuale, sullo stato emotivo e sul benessere psicofisico e sociale di ciascuno.

In questa complessità, il potenziale informativo dei sistemi di sorveglianza PASSI e PASSI d'Argento per la comprensione e valutazione delle conseguenze di questa pandemia è ampio e va ricercato nella ricchezza di informazioni raccolte, nella continuità della raccolta e nella grande flessibilità di questi sistemi.

Le informazioni raccolte, infatti, consentono di tracciare il profilo di salute della popolazione generale, individuare i gruppi più esposti, misurare le disuguaglianze sociali nella salute e nella prevenzione, contribuendo a comprendere l'impatto della pandemia su questi aspetti, ovvero sulla salute percepita e la qualità di vita in generale, sugli stili di vita che sono i maggiori determinanti della salute, così come sui determinanti sociali. La continuità di raccolta dati consente, poi, di osservare questi cambiamenti sul breve, medio e lungo periodo.

Infine la flessibilità dei sistemi PASSI e PASSI d'Argento ha reso possibile integrare la raccolta dati routinaria con una raccolta dati *ad hoc* su aspetti più pertinenti la pandemia COVID-19, come lo stato emotivo della popolazione in relazione a questa emergenza sanitaria, la percezione del rischio del contagio e dei suoi esiti, la fiducia dei cittadini nelle istituzioni, l'uso delle mascherine e la disponibilità a vaccinarsi contro SARS-CoV-2. Risultati preliminari su questi aspetti sono disponibili online in un rapporto dedicato¹.

In questo paragrafo viene invece presentato un approfondimento sull'abitudine tabagica e sul consumo di alcol nella popolazione italiana osservati nel 2020 subito dopo l'inizio dell'epidemia da SARS-CoV-2 nel nostro Paese (Marzo-Dicembre 2020), in un confronto con i dati dello stesso periodo negli anni precedenti, sul campione tratto dal *pool* di ASL partecipanti in modo continuo alle rilevazioni PASSI e PASSI d'Argento, al fine di valutare un eventuale impatto della pandemia sui principali fattori di rischio comportamentali connessi alla salute.

Cautela va posta nell'interpretazione di questi primi risultati, per diverse ragioni. In primo luogo un eventuale "effetto pandemia" può essere di breve periodo e non trovare conferme su periodi di osservazione più lunghi e viceversa: con le stime di prevalenza di fumo e alcol nel periodo marzo-dicembre 2020 si potrebbero non individuare cambiamenti di modesta entità se questi fossero stati repentini e velocemente rientrati

in questo lasso di tempo; di contro i dati 2020 potrebbero essere ancora inadeguati se l'effetto della pandemia si esplicasse su tempi più lunghi, rendendo necessario attendere il 2021 per cogliere differenze statisticamente significative, rispetto al periodo pre-pandemia.

In secondo luogo, va sottolineato che queste valutazioni si basano comunque su stime campionarie che per loro natura sono affette da variabilità casuale che rende il confronto fra il periodo pandemico e pre-pandemico statisticamente significativo solo se il cambiamento è rilevante e/o i campioni di dimensioni robuste.

Fumo di tabacco

Nel periodo fra marzo e dicembre 2020, su un campione nazionale di oltre 16000 intervistati di 18-69anni, il 26% degli adulti di età 18-69 anni è risultato fumatore abituale (secondo la definizione dell'OMS), il 17% ex fumatore e il 57% non fumatore. Fumare si conferma prerogativa delle classi socialmente più svantaggiate, per reddito o per istruzione, ed è più frequente fra gli uomini.

Il confronto temporale, operato su pool di ASL partecipanti al PASSI durante la pandemia e negli anni precedenti (oltre il 70% delle ASL italiane da Nord a Sud del Paese), descrive un fenomeno in lenta riduzione dal 2008 al 2019 ma che resta sostanzialmente stabile nel 2020; la prevalenza di fumo nel periodo pandemico non è statisticamente diversa da quanto osservato nel 2019 ma la sua lenta discesa sembra aver subito una battuta di arresto proprio con la pandemia. L'analisi stratificata per genere ed età mette in luce che questo rallentamento nel trend in discesa del fumo non riguarda i fumatori di tutte le età, né in egual misura uomini e donne, ma è sostenuto in particolare dalle donne con più di 35 anni di età, fra le quali per la prima volta dal 2008 si registra un aumento della quota di fumatrici di 2-4 punti percentuali (dal 21% al 23% fra le 35-49enni e dal 19% al 22% fra 50-69enni). Si tratta di un aumento statisticamente non significativo ma comunque non trascurabile e sarà necessario attendere i dati del 2021 per verificare se questa inversione di tendenza sia confermata e quindi riconducibile ad un "effetto pandemia", o se invece sia solo il frutto di un'oscillazione di stima campionaria.

È chiaro che l'eventuale aumento della quota di fumatrici fra le over35enni non è riconducibile a "nuovi" ingressi nelle coorti di fumatrici (perché difficile immaginare un'iniziazione al fumo dopo i 35 anni) ma è più probabile sia riconducibile ad un aumento di donne che da fumatrici occasionali abbiano preso o ri-preso a fumare abitualmente o di fumatrici che avrebbero smesso di fumare in una situazione di "normalità" e che invece hanno ricominciato durante la pandemia.

I dati sulla disassuefazione al fumo potrebbero avvalorare quest'ultima ipotesi. Infatti i tentativi di smettere di fumare, in lenta riduzione dal 2008, fanno registrare durante il periodo pandemico una rilevante, ulteriore, e statisticamente significativa, riduzione, soprattutto fra le donne: la quota di chi tenta di smettere di fumare scende dal 36% del 2019 al 31% durante la pandemia e in particolare dal 39% al 31% fra le donne.

Si tratta quindi di primi dati che fanno intravedere un "effetto pandemia" sull'abitudine tabagica, magari anche solo nel rinviare la decisione di un cambiamento verso uno stile di vita più salutare, ma che vanno monitorati e letti alla luce di quanto si osserverà nel 2021.

Inoltre nel 2020 si continua ad osservare il trend in crescita dei prodotti alternativi alla sigaretta di tabacco tradizionale; i trinciati sono stabili al 15%, mentre l'uso di *e-cigarette* e IQOS (sigarette a tabacco riscaldato) subiscono un incremento importante e significativo nel 2020; dal 3,2% del 2019 al 4,3% del 2020 per l'*e-cigarette* e dallo 0,8% del 2019 all'1,8% del 2020. Va sottolineato che *e-cigarette*, e ancor più IQOS, sono "nuovi" prodotti nel mercato del tabacco, è possibile dunque siano caratterizzati da un'iniziale rapida diffusione, come spesso accade ai nuovi prodotti prima di conquistare una fetta stabile del mercato di consumatori. Tuttavia non si può escludere che i periodi di lockdown abbiano indotto al loro utilizzo un numero sempre maggiore di consumatori di tabacco. Anche in questo caso solo continuando a monitorarne l'uso potremo verificare come evolve questo andamento nel tempo.

Consumo di alcol

L'indicatore composito utilizzato in PASSI e definito "consumo alcolico a maggior rischio" consente di valutare la quota cumulativa di popolazione che fa un consumo di alcol non moderato ma a rischio per la salute, secondo quanto indicato dalle linee guida internazionali.

Definendo come Unità Alcolica (UA) una quantità pari a 12 grammi di etanolo che è approssimativamente contenuta in una lattina di birra (330 ml), o un bicchiere di vino (125 ml) o un bicchierino di liquore (40 ml) (alle gradazioni tipiche di queste bevande), l'indicatore di "consumo alcolico a maggior rischio" include uno o più fra le seguenti modalità di consumo alcolico: il "consumo abituale elevato" (>2 UA medie giornaliere per gli uomini; >1 UA per le donne), il consumo episodico eccessivo o "*binge drinking*" (>4 UA per gli uomini; >3 UA per le donne), il "consumo esclusivo/prevalente fuori pasto" (indipendente dalla quantità di alcol assunta).

Nel periodo pandemico, il 54% degli adulti di età 18-64 anni ha dichiarato di consumare alcol nei 30 giorni precedenti l'intervista. Complessivamente il 14% degli intervistati ha fatto un consumo di alcol a maggior rischio per la salute, per quantità e modalità di assunzione: il 2% ne ha fatto un consumo abituale elevato, il 7% risulta un *binge drinker* e il 7% ha consumato alcol prevalentemente fuori pasto. Il consumo di alcol a maggior rischio si conferma prerogativa delle classi socialmente più avvantaggiate, per reddito o per istruzione, residenti nel Nord Italia ed è maggiore fra gli uomini.

Nel corso di 12 anni, a partire dal 2008, si è osservato un lento ma continuo aumento del consumo di alcol a maggior rischio, da attribuire prevalentemente al *binge drinking* e al consumo prevalentemente/esclusivamente fuori pasto; dal 2018 si osserva invece un'inversione di tendenza che viene confermata anche dai dati nel periodo pandemico: la quota di *binge drinking* scende al 9% nel 2019 e al 7% nel 2020, così come la quota di consumo prevalentemente fuori pasto. Si tratta di modeste variazioni ma statisticamente significative. Anche il consumo abituale elevato, che coinvolge una quota minore della popolazione, continua la sua riduzione anche se il dato durante la pandemia non è statisticamente diverso da quanto osservato nei 2 anni precedenti e la curva lascia intravedere invece un rallentamento di questo trend in riduzione.

Da queste prime analisi dunque non emerge un impatto della pandemia sul consumo di alcol a rischio per la salute nella popolazione adulta e nel 2020 si continua ad osservare il trend in discesa iniziato nel 2018.

Ugualmente il consumo di alcol fra gli ultra65enni non mostra cambiamenti significativi nel periodo pandemico, ma alcuni risultati meritano attenzione.

Come per la popolazione adulta, il consumo di alcol si conferma, anche in questa fascia della popolazione, prerogativa delle classi socialmente più avvantaggiate, per reddito o per istruzione, dei residenti nel Nord Italia ed è più frequente fra gli uomini.

Su un campione nazionale di quasi 7000 intervistati di 65 anni ed oltre, raccolti in PASSI d'Argento, durante il periodo pandemico, il 41% dichiara di consumare abitualmente alcol, ovvero il 57% degli uomini e il 29% delle donne, e il 32% degli uomini e l'8% delle donne ne riferiscono un consumo "a rischio" per la salute, con più di 1 UA al giorno. Le linee guida dell'INRAN, in accordo con le indicazioni dell'OMS, consigliano infatti agli ultra65enni di non superare il limite di 12 gr di etanolo al giorno (1 UA al giorno, equivalente ad esempio ad 1 bicchiere di vino) sia per uomini che per donne.

C'è da sottolineare che fra gli ultra 65enni che fanno un consumo di alcol a rischio per la salute, la gran parte raggiunge le 2 UA al giorno (quantitativo equivalente a 2 bicchieri di vino) ma non le supera e questo fa pensare che si tratti del bere durante i pasti, abitudine acquisita nel corso della vita che, si può immaginare, non venga percepita dai singoli come rischiosa per la salute.

Il confronto temporale, operato sul pool di ASL partecipanti al PASSI d'Argento durante la pandemia e negli anni precedenti (oltre il 60% delle ASL italiane da Nord a Sud del Paese), non mostra cambiamenti statisticamente significativi nel consumo di alcol nel periodo marzo-dicembre 2020, rispetto a quanto osservato nel 2019 o nel 2018 negli stessi periodi, ma solo modeste variazioni, comunque interessanti. Infatti, dopo un aumento significativo del consumo di alcol fra le donne fra il 2017 e il 2018 (dal 24% al 28%), il dato si stabilizza nel 2019 e accenna nuovamente a risalire nel periodo pandemico e questo è totalmente attribuibile al consumo moderato, sotto la soglia definita a rischio per la salute, che passa dal 19% del 2019 al 21% durante la pandemia.

Si può immaginare si tratti del "bere consolatorio" legato alla preoccupazione e all'ansia che l'emergenza sanitaria ha indotto soprattutto fra le persone psicologicamente e emotivamente più sensibili. Le donne del resto sono più inclini ai sintomi depressivi, che aumentano con l'età², e si mostrano più preoccupate degli uomini per questa situazione pandemica², come emerge dai risultati su stato emotivo e pandemia esplorati attraverso il set di domande aggiuntivo introdotto nel 2020¹. È anche possibile che queste variazioni, comunque modeste, siano legate alla variabilità delle stime campionarie, per questo sarà opportuno continuare a monitorarle nel tempo.

Ad ogni buon conto fra il 2019 e il 2020 non ci sono variazioni nel consumo di alcol a rischio per la salute, né fra le donne né fra gli uomini, che resta stabile intorno a valori dell'8% per le donne e del 32% per gli uomini ultra 65enni.

BIBLIOGRAFIA

1. Gruppo Tecnico Nazionale PASSI e PASSI d'Argento. PASSI e PASSI d'Argento e la pandemia COVID-19. Versione del 9 marzo 2021. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. [Rapporto ISS COVID-19 n. 5/2021] (ultimo accesso 29 Luglio 2021 https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+5_2021.pdf/85ea5f8e-74f8-2d50-2cd5-48e9a6cf479a?t=1615539333549)
2. La sorveglianza Passi d'Argento. Depressione <https://www.epicentro.iss.it/passi-argento/dati/depressione>

4.7. Inquinamento atmosferico e tumori: aggiornamenti e focus sui tumori in bambini e adolescenti

Diego Serraino

SOC Epidemiologia Oncologica, Centro di Riferimento Oncologico, Aviano - serrainod@cro.it

È ormai ben noto che l'inquinamento dell'aria rappresenti uno dei maggiori determinanti di malattia e morte nel mondo, con buona parte della popolazione mondiale che vive in aree in cui i livelli di inquinamento (soprattutto da polveri sottili – PM) superano di gran lunga i livelli ottimali suggeriti dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (p. es. $\leq 20\mu\text{g PM}_{10}/\text{metro cubo}$ di aria come media annuale). Da parecchi anni, quindi, la relazione tra inquinamento atmosferico e insorgenza di tumori è al centro di una crescente attenzione da parte del mondo scientifico e non. La figura 57 illustra il meccanismo patogenetico che si ipotizza sia alla base dell'insorgenza dei tumori legati all'inquinamento dell'aria che respiriamo.

Tra il 2000 e il 2021, la letteratura internazionale ha visto costantemente crescere il numero annuale di pubblicazioni scientifiche aventi come oggetto vari aspetti di questa relazione. Per esempio, in tale arco temporale sono stati pubblicati 288 articoli in lingua inglese censiti in PubMed aventi nel titolo le parole “*air pollution & cancer*”, di cui molte hanno visto il contributo di ricercatori italiani¹. Di queste ricerche, 167 (58%) avevano come oggetto il carcinoma del polmone, 43 (15%) il carcinoma della mammella, 10 (3,5%) il carcinoma della prostata e 9 (3,1%) i tumori infantili. Il rapporto tra inquinamento ambientale e tumori è stato ampiamente trattato nelle precedenti edizioni de *I Numeri del Cancro in Italia* (p.es. *I Numeri del Cancro in Italia 2019*, pgg. 311-324), con spazio dedicato in particolare ai risultati degli studi condotti nelle aree italiane ad alto rischio ambientale. In questa edizione, viene presentata una sintesi delle evidenze più recenti emerse a livello internazionale con un focus sui tumori che insorgono in bambini e adolescenti (di seguito definiti tumori infantili).

Carcinoma del polmone

Sulla base di evidenze derivanti da studi epidemiologici e sperimentali, nel 2013 l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul cancro (IARC) ha classificato gli inquinanti atmosferici nel loro complesso, e le polveri sottili in particolare, quali carcinogeni umani di Gruppo 1 (quelli con evidenza sufficiente di carcinogenicità) per il carcinoma polmonare². Sono stati soprattutto gli studi di coorte internazionali di vaste dimensioni (tra cui, il Cancer Prevention Study-II dell'American Cancer Society – ACS-CPSII e l'European Study of Cohorts for Air Pollution Effects – ESCAPE) a svolgere un ruolo determinante per comprendere vari aspetti di questa associazione causale, incluse le analisi dei dati relativi a migliaia di non fumatori che hanno permesso di escludere con certezza il ruolo del fumo di sigarette nell'insorgenza di tale neoplasia³. Studi più recenti hanno consentito di meglio quantificare il ruolo dei singoli agenti cancerogeni presenti tra gli inquinanti atmosferici. I risultati di una meta analisi internazionale di 20 studi di coorte hanno documentato un aumento di rischio del 14% (con intervallo 8%-21%) per l'incidenza/mortalità per carcinoma polmonare per ogni aumento di

10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ di $\text{PM}_{2.5}$ ⁴. È importante sottolineare che tali stime si basano sull'assunzione di una concentrazione media annuale omogenea nei diversi Paesi studiati (in questa meta-analisi era di 46 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ per il $\text{PM}_{2.5}$) confrontata con il suggerimento OMS (p. es. 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ per $\text{PM}_{2.5}$) che è due volte inferiore ai limiti di legge definiti in Europa (p. es. 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ per $\text{PM}_{2.5}$). Con tali criteri, è stato quindi stimato che una media annuale di 46 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ per il $\text{PM}_{2.5}$ comporti un eccesso di rischio di circa il 60% di ammalarsi o morire di carcinoma polmonare. Altri studi recenti hanno dimostrato un eccesso di rischio per carcinoma polmonare legato all'inquinamento da NO_2 , un marker del traffico veicolare, con un aumento del rischio relativo variabile dal 4% al 5% per ogni aumento di 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ di $\text{PM}_{2.5}$ ⁵. Complessivamente, è stato stimato che l'inquinamento atmosferico da $\text{PM}_{2.5}$ abbia causato, nel 2017, più di 265.000 morti in tutto il mondo – equivalenti al 14% di tutte le morti per tumore del polmone⁶.

Carcinoma della vescica

Evidenze limitate sono disponibili per quanto riguarda il ruolo dell'inquinamento atmosferico nell'insorgenza di tumori diversi dal carcinoma polmonare, soprattutto a causa della limitata potenza statistica e della difficoltà a tenere in considerazione fattori di confondimento diversi dal fumo di sigarette. Una menzione a parte merita il carcinoma della vescica, per il quale una indicazione di potenziale associazione positiva tra esposizione a inquinanti atmosferici derivanti dal traffico veicolare, emissioni industriali e residenziali è stata documentata nella revisione effettuata nel 2013 dalla IARC². Studi più recenti, tuttavia, hanno prodotto risultati in parte contrastanti. Mentre lo studio ACS-CPSII condotto negli USA⁷ ha osservato un aumento significativo del rischio di morte associato alla esposizione a $\text{PM}_{2.5}$ (il rischio di morte aumentava del 13% per ogni 4,4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ di $\text{PM}_{2.5}$), tale evidenza non era emersa dai risultati dello studio europeo ESCAPE⁸.

Altri tumori

Dopo gli studi sul carcinoma polmonare, le ricerche più numerose sull'impatto delle esposizioni a vari inquinanti atmosferici e tumori hanno riguardato l'insorgenza del carcinoma della mammella. Nel complesso, tali studi hanno prodotto risultati contrastanti. Per esempio, eccessi significativi di incidenza sono emersi negli USA e in Canada per alte esposizioni ambientali a inquinanti azotati (NO_2 , NO_3), PM_{10} e $\text{PM}_{2.5}$ ⁹, mentre nessuna associazione è stata riportata in altri studi di coorte, incluso il Danish Nurse Cohort Study¹⁰. Per altre sedi neoplastiche, tra cui i tumori cerebrali, i tumori dell'apparato digerente (colon-retto in particolare), i tumori urologici (prostata e rene, in primo luogo) e i tumori ematologici sono state condotte un numero limitato di ricerche con risultati sostanzialmente contrastanti (per dettagli si consiglia la recente overview a cura di Turner MC et al.)¹¹.

Tumori infantili

L'aumento dell'incidenza dei tumori infantili (0-19 anni) recentemente documentato¹² ha messo in luce la necessità di fare maggiore chiarezza sui fattori di rischio, incluse le esposizioni a fattori ambientali dal momento del concepimento ai primi anni di vita. Leucemie e linfomi rappresentano circa il 50% di tutti i tumori infantili,

seguiti dai tumori del sistema nervoso centrale (SNC) e dai tumori che originano dai tessuti embrionali (p. es. neuroblastoma, retinoblastoma e nefroblastoma). Nel complesso, è ancora limitato il numero di studi epidemiologici che hanno investigato il ruolo dell'inquinamento atmosferico sull'insorgenza di tali tumori. La maggior parte delle ricerche epidemiologiche si è concentrata sulle leucemie, sui tumori del SNC o su tutti i tumori nel loro complesso, e pochi studi avevano un potere statistico sufficiente da permettere di stratificare le analisi per sotto tipi neoplastici. Inoltre, pochi studi hanno esaminato le esposizioni prenatali, essendo la maggioranza di essi focalizzata sulle esposizioni misurate alla nascita o nei primi anni di vita.

Nonostante queste limitazioni, alcune associazioni positive tra inquinamento atmosferico da traffico veicolare e leucemie infantili, in particolare con la leucemia linfoblastica acuta (LLA) sono state documentate². Una recente meta analisi di 29 studi ha dimostrato una associazione lineare tra esposizione a benzene e leucemie infantili, associazioni particolarmente evidenti per la leucemia acuta mieloblastica (LAM) e per i bambini sotto i 6 anni di età¹³.

Lo studio dell'associazione tra inquinamento atmosferico e tumori infantili del SNC è particolarmente difficoltoso per la rarità e l'eterogeneità delle neoplasie. Un aumento di rischio statisticamente significativo di 1,46 volte di sviluppare astrocitoma o medulloblastoma è stato dimostrato in una coorte di 1949 bambini con tumori del SNC in Texas esposti ad elevate concentrazioni di butadiene e PM¹⁴. In Canada, uno studio di circa 2 milioni di bambini seguiti dalla nascita ai 4 anni di età ha evidenziato un aumento di rischio di astrocitoma per elevate esposizioni al PM_{2,5} e un elevato rischio per LLA per alte esposizioni a NO₂ nel primo trimestre di gravidanza¹⁵. Altri studi, tuttavia, non hanno confermato tali associazioni¹⁶ mentre uno studio di coorte su 2.444 casi di tumori pediatrici ha osservato un aumento statisticamente significativo di morte di 1,3 volte per linfomi e tumori del SNC per aumenti di 5ug/m³ di PM_{2,5}¹⁷.

Conclusioni

In aggiunta alla accertata associazione causale tra inquinamento atmosferico e carcinoma del polmone, molte evidenze si stanno accumulando che indirizzano verso uno spettro più ampio di effetti oncologici negativi degli inquinanti presenti nell'aria che respiriamo. Sebbene in assenza di risultati definitivi, e in attesa che future ricerche contribuiscano a meglio delineare il quadro complessivo, l'impatto dell'inquinamento sui tumori rappresenta un ulteriore ostacolo per la prevenzione dei tumori che va affrontato a vari livelli. In particolare, necessitano di essere urgentemente superate le ancora limitate conoscenze sui tumori infantili.

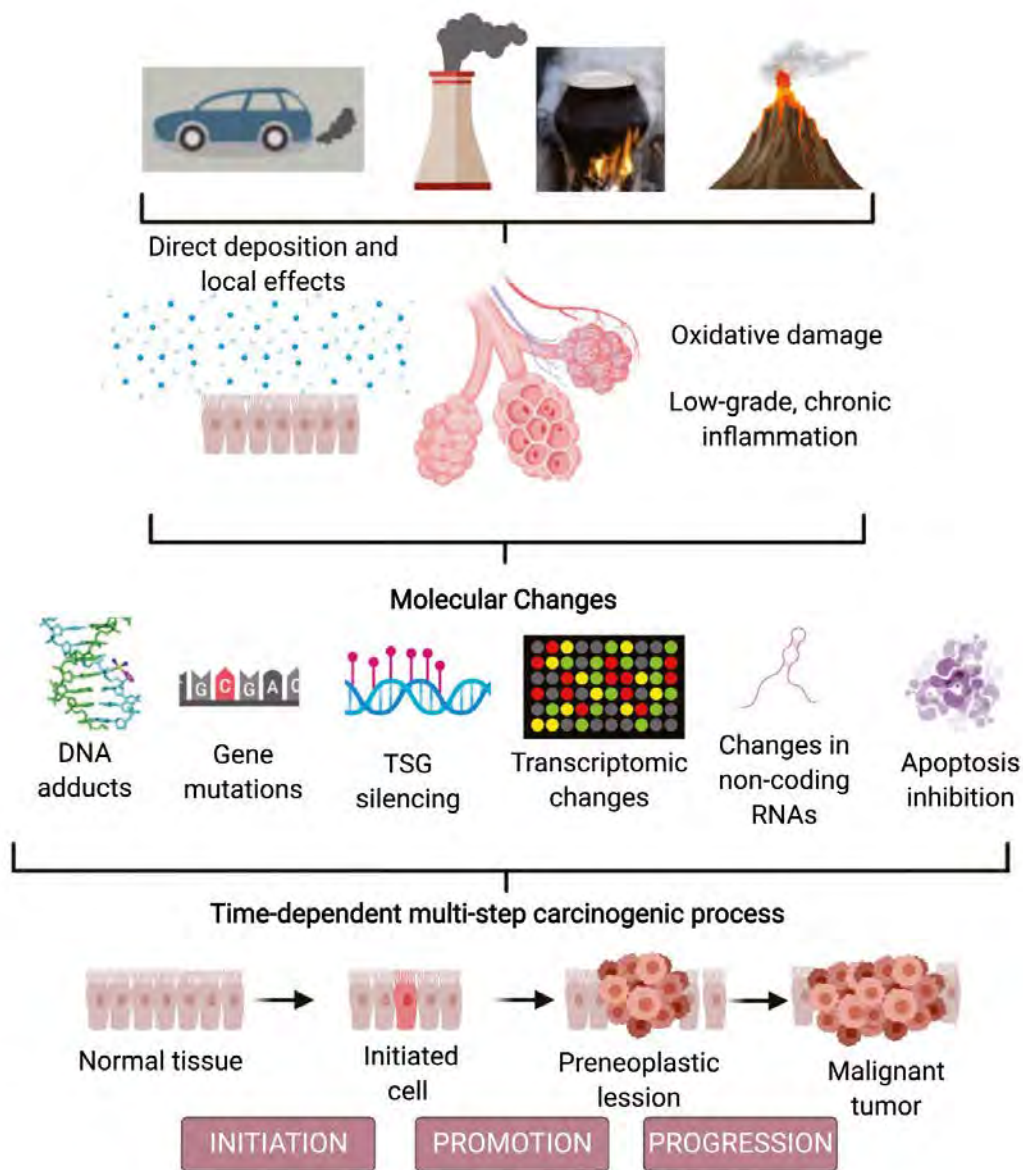


FIGURA 57. Ipotesi di meccanismo di azione degli inquinanti atmosferici potenzialmente cancerogeni (tratto da Turner MC, Ca Cancer J Clin 2020)

BIBLIOGRAFIA

1. Raaschou-Nielsen O, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol.* 2013 Aug;14(9):813-22.
2. International Agency for Research on Cancer (IARC). Outdoor Air Pollution. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 109. IARC; 201.
3. Turner MC, et al. Krewski D, Pope CA III, Chen Y, Gapstur SM, Thun MJ. Long-term ambient fine particulate matter air pollution and lung cancer in a large cohort of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:1374-1381.
4. Pope CA III, et al. Fine particulate air pollution and human mortality: 25+ years of cohort studies. *Environ Res.* 2020;183:108924.
5. Atkinson RW, et al. Long-term concentrations of nitrogen dioxide and mortality. *Epidemiology.* 2018; 29:460-472.
6. Global Burden of Disease 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392:1923-1994.
7. Turner MC, et al. Ambient air pollution and cancer mortality in the Cancer Prevention Study-II. *Environ Health Perspect.* 2017;125:087013.
8. Pedersen M, et al. Is there an association between ambient air pollution and bladder cancer incidence? Analysis of 15 European cohorts. *Eur Urol Focus.* 2018; 4:113-120.
9. Cheng I, et al. Association between ambient air pollution and breast cancer risk: the Multiethnic Cohort Study. *Int J Cancer.* 2020;146:699-711.
10. Andersen ZJ, Ravnskjaer L, Andersen KK, et al. Long-term exposure to fine particulate matter and breast cancer incidence in the Danish Nurse Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26:428-430.
11. Turner MC et al. Outdoor air pollution and cancer: an overview of the current evidence and public health recommendations, *Ca Cancer J Clin* 2020; 70; 460-479.
12. Steliarova-Foucher E, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017;18:719-731.
13. Filippini T, et al. Association between outdoor air pollution and childhood leukemia: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Environ Health Perspect.* 2019;127:46002.
14. Danysh HE, et al. Traffic-related air pollution and the incidence of childhood central nervous system tumors: Texas, 2001-2009. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62:1572-1578.
15. Lavigne E, et al. Maternal exposure to ambient air pollution and risk of early childhood cancers: a population-based study in Ontario, Canada. *Environ Int.* 2017;100:139-147.
16. Heck JE, et al. Childhood cancer and traffic-related air pollution exposure in pregnancy and early life. *Environ Health Perspect.* 2013;121:1385-1391.
17. Ou JY, et al. Fine particulate matter air pollution and mortality among pediatric, adolescent, and young adult cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020; 29:1929-1939.

4.8 Le paure dei pazienti e il ruolo di Fondazione AIOM e delle Associazioni pazienti

Stefania Gori¹, Giuseppe Deledda², Claudia Santangelo³, Lorena Incorvaia⁴, Jennifer Foglietta⁵, Matteo Verzè⁶, Fabrizio Nicolis⁷

¹UOC Oncologia Medica, IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella; Presidente Fondazione AIOM

²Unità di Psicologia Clinica, IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella

³Associazione Vivere senza stomaco...si può!; Fondazione AIOM

⁴Oncologia Medica, Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica Avanzata, Università degli Studi di Palermo; Fondazione AIOM

⁵SC Oncologia Medica e Traslazionale - Ospedale Santa Maria, Terni; Fondazione AIOM

⁶Associazione *Paziente Oncologico* Ospedale Sacro Cuore Don Calabria Negrar Onlus

⁷Direzione Sanitaria, IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella; Fondazione AIOM

Le paure e i comportamenti dei pazienti oncologici durante l'emergenza Covid

Dopo la diagnosi del primo caso di infezione da SARS-CoV-2 avvenuta a Codogno il 21 febbraio 2020 e l'avvento della pandemia, le strutture sanitarie italiane hanno dovuto affrontare una veloce riorganizzazione per rispondere all'emergenza COVID-19. Questo ha determinato importanti ripercussioni sia assistenziali che di tipo psicologico sui pazienti oncologici.

Fondazione AIOM ha voluto pertanto effettuare uno studio osservazionale prospettico per indagare gli aspetti psicosociali dei pazienti con cancro e la loro flessibilità psicologica durante la prima ondata, distribuendo un questionario strutturato ad hoc durante i mesi di aprile e maggio 2020.

Risultati dello studio osservazionale prospettico

Il questionario distribuito è stato predisposto per raccogliere dati relativi allo stato socio-demografico, al contesto di vita, al tipo di patologia oncologica e terapie in corso, allo stato di salute psicologica, alle emozioni legate al COVID-19, ai comportamenti in risposta alla paura del COVID e agli stili di vita durante il periodo aprile-maggio 2020.

Il questionario è stato diffuso attraverso gli oncologi e attraverso le Associazioni pazienti e poteva essere compilato sia on line che in forma cartacea.

Allo studio hanno partecipato 445 pazienti di 17 regioni italiane.

Caratteristiche dei pazienti

L'età media dei pazienti è stata di 58 anni (51-68), con 80% donne e 20% uomini. Il 66% dei pazienti aveva un diploma di scuola superiore o un grado di istruzione superiore; il 70% ha dichiarato di essere sposato o di avere una relazione e il 77% di avere figli. L'anno di diagnosi della malattia oncologica riportato oscillava tra il 1987 e il 2020 e la diagnosi più comunemente riportata è stata quella di carcinoma mammario (47%). Un quarto dei partecipanti ha riferito di avere avuto una ricaduta di malattia.

Due terzi dei pazienti arruolati hanno dichiarato di essere nella fase attiva del trattamento (terapia antitumorale più frequente: chemioterapia) e un terzo nella fase di follow-up.

Il 24% dei pazienti intervistati ha riferito di aver avuto un problema psicologico prima della pandemia COVID-19: disturbo d'ansia (40%) o disturbo depressivo (28%).

Quali sono state le "fonti informative" per i pazienti?

Durante la prima ondata COVID, la maggior parte dei pazienti (75%) ha riferito di considerare il Ministero della Salute, la Protezione Civile e l'Istituto Superiore di Sanità come le fonti di informazione più affidabili, seguite da giornali e televisione (55%), oncologo (27%), medico di medicina generale (21%), social media.

Inoltre, la maggior parte dei pazienti ha riferito di aver ricevuto "risposte soddisfacenti" dagli oncologi (86%), dagli infermieri (81%), dagli psicologi (72%), dai medici di medicina generale (66%) e dal personale sanitario del pronto soccorso (58%).

La maggior parte dei pazienti arruolati ha riferito di essersi tenuto informato sul nuovo Coronavirus (87%), ma allo stesso tempo ha dichiarato di "sentirsi confuso" riguardo alle informazioni riguardanti il SARS-CoV-2.

La "percezione di sicurezza" nei luoghi di cura da parte dei pazienti

Più della metà dei pazienti (60%) ha riferito di sentirsi molto al sicuro nella propria struttura oncologica. Tuttavia, molti pazienti (56,5%) esprimevano il timore che il proprio personale medico potesse ammalarsi di COVID-19 e riferivano la propria paura di dover interrompere (per motivi vari) le cure mediche antitumorali in corso.

E proprio a causa della paura, il 34% dei pazienti riferiva di aver contattato il pro-

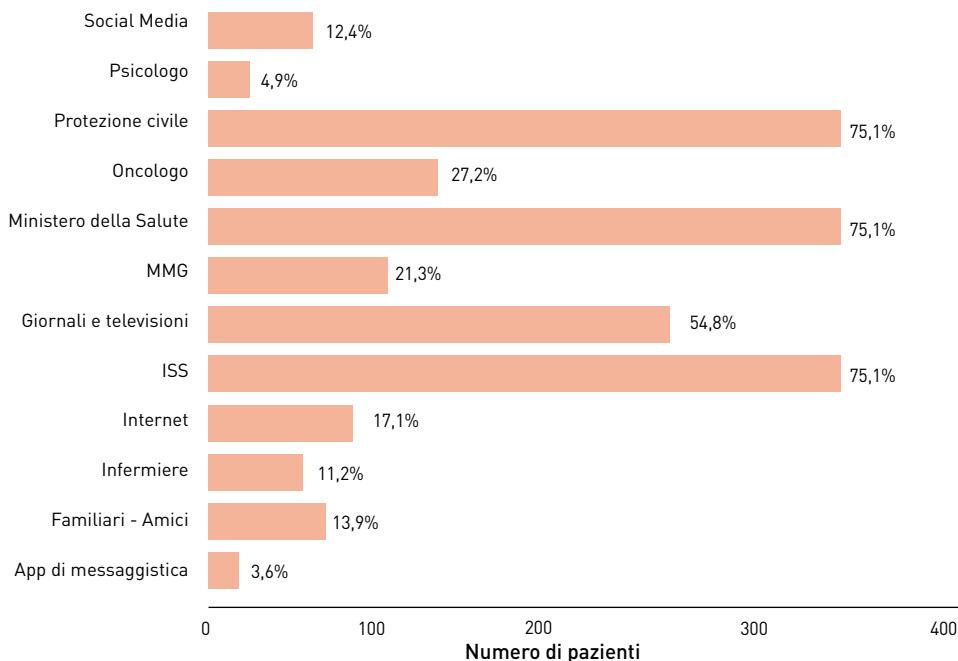


FIGURA 58. Quali sono le fonti di cui si fida maggiormente e a cui si rivolge per ottenere informazioni sul COVID-19?

prio medico più frequentemente che in passato o di aver annullato le visite con l'oncologo (13%).

Le "emozioni" dei pazienti

Nell'ambito dell'area emozionale, la maggior parte dei pazienti (88%) ha riportato di aver percepito dei cambiamenti nella propria vita rispetto al periodo pre-COVID.

Oltre la metà (56%) ha riferito di "sentirsi più solo rispetto al passato" e il 34,5% di non essere soddisfatto della propria vita.

Il 93% dei malati di cancro intervistati ha inoltre riferito di "sentirsi più vulnerabile" rispetto al COVID-19 a causa della propria malattia.

Circa la metà del campione dei pazienti (45%) ha riportato di "sentirsi calmo" durante questo periodo di pandemia da Covid-19, anche se la maggior parte dei pazienti riferiva di "non sentirsi indifferente" alla situazione (93,5%) e di "sentirsi preoccupato" (90%).

Quasi tutti (97%) hanno inoltre dichiarato di prestare attenzione ai possibili segnali di malessere fisico riconducibili al Coronavirus (tosse, difficoltà respiratorie) e il 70% di aver paura del contagio da SARS-CoV-2. La paura più frequente riportata è stata quella di perdere una persona (27%).

Tra le altre emozioni riportate dai pazienti: insicurezza riguardo al futuro (82%), nervosismo (47%), ansia (60%), attacchi di panico (6%), problematiche relative al sonno legati alla paura del nuovo Coronavirus (41%), tristezza (63%), senso di impotenza rispetto alla situazione (76%), ideazione suicidaria (5%). Il 52% dei pazienti ha riferito vissuti di rabbia (di questi il 14,5% rabbia verso chi infrangeva le regole).

Interessanti le analisi effettuate sui tre sottogruppi di pazienti: i pazienti che hanno riferito di essere in ansia, i pazienti che hanno riferito di essere arrabbiati e i pazienti che hanno riferito di essere tranquilli.

I pazienti che hanno riferito di essere ansiosi erano più anziani, con un maggior senso di preoccupazione per la salute del personale medico, maggiori problematiche di insonnia a causa delle preoccupazioni, maggior conforto nella fede e maggiore propensione all'utilizzo di farmaci per gestire l'ansia.

I pazienti che hanno riferito di essere arrabbiati erano anche quelli che riferivano di sentirsi più soli e che cercavano di evitare di pensare al nuovo Coronavirus, utilizzando una strategia di soppressione del pensiero che generalmente non è funzionale e porta ad una ulteriore focalizzazione sul pensiero, con incremento del disagio e nel caso specifico della frustrazione e quindi della rabbia.

I pazienti che hanno riferito di vivere con maggior tranquillità il periodo di pandemia da COVID-19 erano soprattutto di genere maschile, con minor paura per il futuro, minor problematiche di insonnia dovuta alle preoccupazioni, minor rischio di pensieri suicidari e minor ricorso alla fede per trovare conforto.

Il "comportamento" dei pazienti

La maggior parte dei pazienti (98%) ha dichiarato di seguire rigorosamente le regole fornite dal governo e dai medici. I pazienti oncologici hanno riferito inoltre di non uscire di casa (36%) e di evitare ogni contatto (38%).

Inoltre, non hanno riferito maggior consumo di alcol, cibo o fumo rispetto al periodo pre-COVID per evitare emozioni spiacevoli.

I pazienti dello studio hanno riferito d'aver chiesto aiuto di tipo psicologico nel

23% dei casi, di aver assunto farmaci psicotropi per l'ansia nel 16,5% dei casi, e di avere utilizzato pratiche di rilassamento per moderare lo stress nel 59% dei casi.

Le relazioni interpersonali dei pazienti

La maggior parte del campione intervistato ha riferito di non aver osservato modifiche della relazione con il proprio partner durante la pandemia (74,5%) e di essere riuscita a mantenere un buon rapporto con altre persone (72%). Il 58% ha riportato di essere rimasto in contatto con altri pazienti.

Conclusioni

I risultati emersi da questo studio suggeriscono che la maggior parte dei pazienti oncologici ha affrontato la situazione legata alla prima ondata della pandemia da SARS-CoV-2 con un elevato grado di preoccupazione per un eventuale contagio e con la preoccupazione per la propria salute e per la salute dei propri cari.

La maggior parte dei pazienti ha riferito di aver percepito cambiamenti nella propria vita rispetto al periodo pre-COVID e di sentirsi più solo rispetto al passato.

La maggior parte dei pazienti ha dichiarato, inoltre, di tenersi informato sul nuovo Coronavirus e di considerare il Ministero della Salute, la Protezione Civile e l'Istituto Superiore di Sanità come le fonti di informazione più affidabili, sottolineando tuttavia di "sentirsi confuso" riguardo alla moltitudine di informazioni relative al nuovo Coronavirus. Probabilmente anche per questo motivo, la maggior parte dei pazienti oncologici ha riferito d'essersi poi rivolta agli operatori sanitari più vicini tra cui gli oncologi, gli infermieri e gli psicologi per avere informazioni e di aver ricevuto da loro risposte soddisfacenti.

Per quanto riguarda la percezione di sicurezza del contesto di cura oncologica, il 60% dei pazienti ha riferito di sentirsi molto al sicuro nel proprio centro di cura oncologica, ma altresì ha riportato il timore che il personale medico potesse ammalarsi di COVID-19 con ripercussioni sulle cure antitumorali in corso.

Quasi la totalità del campione ha riferito di prestare molta attenzione ai possibili segnali di malessere fisico riconducibili al coronavirus (tosse, difficoltà respiratorie), ma al contempo tale preoccupazione è stata gestita con modalità differenti su un continuum che va da una risposta emotiva caratterizzata da un maggior senso di tranquillità (per quasi la metà del campione), ad una risposta emotiva caratterizzata da preoccupazione, nervosismo, ansia, impotenza, sensi di colpa, tristezza, rabbia (soprattutto verso chi infrange le regole), con problematiche relative al sonno.

Circa un paziente su cinque ha chiesto aiuto psicologico, uno su sei ha assunto farmaci psicotropi per l'ansia e più della metà hanno fatto ricorso a pratiche di rilassamento per moderare lo stress.

Se per tutti i pazienti è fondamentale la risposta del personale sanitario, in termini cognitivi (per comprendere ed essere orientato), affettivi (per essere sostenuto emotivamente), nei casi di maggiore sofferenza è indispensabile offrire un supporto psicologico specialistico e in una minor parte farmacologico. La cura in questi casi diventa una cura della sofferenza psicologica, che non può essere procrastinata, se non a rischio di un ulteriore peggioramento della sofferenza stessa, che come è anche chiaramente emerso è fortemente connessa ai meccanismi innati della mente di cercare di

evitare e controllare la paura, la sofferenza: ma tale processo innato può funzionare solo se l'evento è controllabile ed è temporaneo.

Per questo motivo è importante la campagna che Fondazione AIOM in collaborazione con la Rete Oncologica Pazienti Italia – ROPI – e con Europa Donna sta effettuando per sensibilizzare le Istituzioni relativamente alla necessità di garantire una presenza strutturata di psico-oncologi nelle oncologie per fornire assistenza ai pazienti, ai loro familiari e caregiver e al personale sanitario.

Le paure dei pazienti oncologici e il supporto di Fondazione AIOM e delle Reti Oncologiche Regionali

La paura del contagio da SARS-CoV-2 e il timore di dover interrompere le terapie antitumorali a causa dell'infezione hanno determinato durante il lockdown del 2020 un ridotto accesso agli ambulatori e alle degenze da parte dei pazienti oncologici. Questo ha comportato un rinvio delle visite di controllo nei pazienti in terapia ormonale (ad esempio, nei pazienti affetti da carcinoma mammario o da carcinoma prostatico in fase iniziale o metastatica), nei pazienti in follow up i quali avevano terminato i trattamenti antitumorali attivi, nei pazienti in fase metastatica. La paura del contagio ha determi-

nato inoltre sempre nello stesso periodo un ridotto accesso ai servizi diagnostici, al Pronto Soccorso, ai ricoveri per accertamenti da parte dei cittadini italiani con sintomi sospetti per cancro. Per questo motivo Fondazione AIOM è “entrata” nelle oncologie italiane durante la pandemia COVID-19 e ha stilato (aprile-maggio 2020) un Decalogo per le Istituzioni per garantire strutture sanitarie COVID-free. Tale Decalogo, che è stato sottoscritto da oltre trenta Associazioni pazienti, prevedeva percorsi differenziati, norme comportamentali per gli operatori sanitari e per i pazienti, ambulatoriali e ricoverati.



insieme a



Decalogo per le Istituzioni

Fondazione AIOM “entra” nelle oncologie italiane durante la pandemia COVID-19



1. Percorsi differenziati per i pazienti oncologici rispetto ai pazienti affetti da COVID-19 negli ospedali in cui sono presenti sia reparti COVID che reparti/strutture oncologiche: questo significa anche sale operatorie e sale di diagnostica separate per pazienti positivi al test SARS-CoV-2.

- 2. Personale sanitario dedicato ai pazienti con cancro**, evitando che medici e infermieri utilizzati nei reparti COVID siano al contempo utilizzati anche nei reparti oncologici.
- 3. Sorveglianza del personale sanitario.** Effettuazione periodica, negli asintomatici, del tampone nasofaringeo per test SARS-CoV-2.
- 4. Effettuazione del triage agli operatori sanitari** prima dell'inizio di ogni turno lavorativo.
- 5. Disponibilità dei Dispositivi di Protezione Individuale (DPI)** necessari a tutto il personale sanitario e non sanitario.
- 6. Effettuazione del tampone naso-faringeo a tutti i pazienti oncologici** prima del ricovero nelle degenze oncologiche per far sì che vengano ricoverati in questi Reparti solo i pazienti SARS-CoV-2-negativi.
- 7.** In assenza di particolari necessità, **vietare le visite ai pazienti** ricoverati nelle degenze oncologiche.
- 8. Effettuare il triage a ogni paziente oncologico ambulatoriale:** solo i pazienti asintomatici e senza conviventi SARS-CoV-2-positivi sono ammessi in DH/Ambulatorio.
- 9.** Se non strettamente necessario per motivi assistenziali, **vietare la presenza di familiari o accompagnatori** nelle sale di attesa dei DH/ambulatori oncologici.
- 10. Attivazione di sostegno psicologico** attraverso modalità telefoniche o telematiche.

Garantire strutture oncologiche COVID-free è un modo per evitare ai pazienti con cancro di poter essere contagiati in ambiente ospedaliero, l'ambiente in cui ogni giorno si recano per curare il loro tumore.

PDTA per la gestione dei pazienti oncologici durante l'emergenza COVID

La Rete Oncologica del Veneto (ROV) è stata la prima Rete Oncologica Regionale a produrre, nell'aprile 2020, un PDTA per la gestione dei pazienti oncologici durante la pandemia (<https://salute.regione.veneto.it/web/rov/pazienti-oncologici-e-pandemia-sars-cov-2>).

I pazienti affetti da patologie oncologiche / onco-ematologiche sono infatti particolarmente a rischio, sia per quanto riguarda la morbilità che la letalità correlate ad infezioni da virus respiratori, quali l'influenza (per il quale il rischio di ospedalizzazione dei pazienti oncologici è risultato superiore di circa 4 volte rispetto a soggetti di età comparabile) e il SARS-CoV-2.

In caso di infezione SARS-CoV-2, i pazienti con patologie oncologiche/ onco-ematologiche sono esposti a un più elevato rischio di eventi severi (ricovero in terapia intensiva e/o *exitus*). Peraltro la sintomatologia dell'infezione da SARS-CoV-2 può essere talvolta confusa con i sintomi direttamente correlati al cancro o a sintomatologia respiratoria da attribuire a polmoniti di natura iatrogena (esempio polmonite interstiziale indotta da farmaci oncologici a bersaglio molecolare e immunoterapici). Ulteriore fattore di rischio è l'aver ricevuto, nel mese precedente all'infezione, trattamenti oncologici attivi e/o chirurgici.

Sulla base di queste considerazioni e tenuto conto anche delle raccomandazioni già presenti per altre patologie infettive nei pazienti oncologici, nell'Aprile 2020 è stato ritenuto auspicabile un percorso condiviso a tutela del paziente stesso e del per-

**PAZIENTI ONCOLOGICI E PANDEMIA SARS-CoV-2:
PDTA DELLA RETE ONCOLOGICA VENETA**



Edizione 1° - Aprile 2020

sonale sanitario che si fa carico dell'iter terapeutico assistenziale di un paziente così fragile. E, per questo, l'obiettivo del PDTA elaborato dalla Rete Oncologica del Veneto è stato duplice:

1. garantire la continuità delle cure assicurando il più possibile il proseguimento delle terapie salvavita;
2. adottare tutte le norme previste al fine di ridurre il rischio di infezioni anche nel personale sanitario potenziale veicolo dell'infezione.

Il documento intende inoltre accogliere l'invito delle società scientifiche nazionali AIOM, AIRO e SIE nel definire specifici percorsi oncologici, così come indicato nelle Raccomandazioni Ministeriali per la gestione dei pazienti oncologici e oncoematologici in corso di emergenza da COVID-19.

La Rete Oncologica del Veneto propone il seguente percorso operativo per i pazienti oncologici/onco-ematologici in 4 raggruppamenti in base alla situazione clinica del paziente:

1. Pazienti in Follow-up
2. Pazienti in trattamento oncologico attivo (in regime ambulatoriale)
3. Pazienti che necessitano di ricovero
4. Pazienti in trial clinico

L'aiuto delle associazioni pazienti

Le evidenze scientifiche oggi disponibili hanno confermato che i pazienti oncologici, se contagiati, sono risultati essere a maggior rischio di sviluppare sintomi, complicanze gravi (con una letalità del 17%) e necessità di ospedalizzazione. Inoltre, i pazienti oncologici, se contagiati, devono interrompere, anche se temporaneamente, i trattamenti antitumorali. Per questi motivi è sempre stato importante indicare ai pazienti le norme comportamentali indicate dal Ministero della Salute per evitare il contagio, diffondendo materiale informativo tramite i siti web di Fondazione AIOM, di varie Associazioni pazienti e della Rete Oncologica Pazienti Italia (ROPI).

Le stesse motivazioni sono state alla base dell'identificazione da parte delle Raccomandazioni Ministeriali, emanate in data 8 febbraio 2021 dal Ministero della Salute-Presidenza Consiglio dei Ministri - Istituto Superiore di Sanità - Agenas - AIFA, dei pazienti oncologici tra le fasce di priorità nella seconda fase del piano vaccinale. E tra i pazienti oncologici adulti si è data indicazione ad iniziare la vaccinazione tra coloro che venivano considerati "estremamente vulnerabili" (cioè a maggior rischio di sviluppo di forme gravi o letali di COVID-19), indipendentemente dall'età. Questa categoria di pazienti oncologici è stata identificata tra quelli "in trattamento con farmaci immunosoppressivi/mielosoppressivi o sospesi da meno di 6 mesi". Nei soggetti estremamente vulnerabili per condizioni di immunodeficienza primitiva o secondaria a trattamenti farmacologici è stata data indicazione a un uso preferenziale dei vaccini a RNA messaggero. Nelle Raccomandazioni Ministeriali aggiornate al 10 marzo 2021 sono stati aggiunti poi i pazienti "con patologia tumorale maligna in fase avanzata non in remissione".

Per valutare l'avvio e l'organizzazione della vaccinazione di queste categorie di pazienti oncologici nelle varie regioni italiane, la Rete Oncologica Pazienti Italia -ROPI- (di cui Fondazione AIOM è uno dei soci fondatori) ha organizzato tre Webinar in cui ha incontrato, al cospetto delle Istituzioni, tutte le Reti Oncologiche Regionali, iniziando il 12 marzo 2021 e terminando il 20 aprile 2021. Questi webinar hanno avuto ampia diffusione tra i pazienti grazie anche alle Associazioni dei pazienti.

LETTURE CONSIGLIATE

- Asokan I, Rabadia SV, Yang EH. The COVID-19 Pandemic and its Impact on the Cardio-Oncology Population, Current Oncology Reports 2020 May 28;22(6):60. <https://doi.org/10.1007/s11912-020-00945-4>.
- Dartington CD, Mammen RJ, Mammen KJ. COVID-19 and its impact on genitourinary malignancies, Indian J Urol 2020;36:163-170. doi: 10.4103/iju.IJU_167_20. Epub 2020 Jul 1.
- Decalogo di Fondazione AIOM per le Istituzioni- 2020 – <https://www.fondazioneaiom.it/decalogo-per-le-istituzioni-fondazione-aiom-entra-nelle-oncologie-italiane-durante-la-pandemia-covid-19/>
- Deledda Giuseppe, Riccardi Niccolò, Gori Stefania, et al. The Impact of the SARS-CoV-2 Outbreak on the Psychological Flexibility and Behaviour of Cancelling Medical Appointments of Italian Patients with Pre-Existing Medical Condition: The "ImpACT-COVID-19 for Patients" Multi-Centre Observational Study. Int J Environ Res Public Health 2021; 18: 340. Published online 2021 Jan 5. doi: 10.3390/ijerph18010340.
- Dipartimento Della Protezione Civile. Available online: <http://opendatadpc.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/b=c68bce2c6478eaac82fe38d4138b1> (accessed on 24 April 2020).
- EpiCentro – Portale di Epidemiologia Per gli Operatori Sanitari Home Page. Available online: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_26-maggio-2020.pdf (accessed on 23 September 2020).
- Greco F., Altieri VM, Esperto F, et al. Impact of COVID-19 Pandemic on Health-Related Quality of Life in Uro-oncologic Patients: What Should We Wait For? Clinical Genitourinary Cancer (in press), Month 2020 <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2020.07.008>
- Guarneri V, Bassan F, Zagonel V, et al. Epidemiology and clinical course of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in cancer patients in the Veneto Oncology Network: The Rete Oncologica Veneta covid19 study. Eur J Cancer. 2021 Apr; 147: 120-127. Published online 2021 Feb 3. doi: 10.1016/j.ejca.2021.01.021
- Hayes, S.C.; Barnes-Holmes, D.; Roche, B. (Eds.) Relational Frame Theory: A Post-Skinnerian Account of Human Language and Cognition; Springer Science & Business Media: Berlin, Germany, 2001; ISBN 978-0-306-47638-9.
- <https://www.reteoncologiaropi.it/2021/04/20/webinar-20-aprile-2021-ore-11-00/>
- Hayes SC, Wilson KG, Gifford EV, et al. Experiential avoidance and behavioral disorders: A functional dimensional approach to diagnosis and treatment. J Consult Clin Psychol 1996; 64: 1152-1168.
- Juanjuan L, Santa-Maria CA, Hongfang F, et al. Patient-reported Outcomes of Patients With Breast Cancer During the COVID-19 Outbreak in the Epicenter of China: A Cross-sectional Survey Study, 2020;20:e651-e662. doi: 10.1016/j.clbc.2020.06.003. Epub 2020 Jun 7
- Košir U, Sørensen K. COVID-19: the key to flattening the curve is health literacy, 2020 Jul 10:1757913920936717. doi: 10.1177/1757913920936717. Online ahead of print.
- Masic, I.; Naser, N.; Zildzic, M. Public Health Aspects of COVID19 Infection with Focus on Cardiovascular Diseases. Mater. Socio Med. 2020, 32, 71-76. [CrossRef].
- Pazienti oncologici e pandemia sars-cov-2: pdta della rete oncologica veneta - Aprile 2020 – https://salute.regione.veneto.it/c/document_library/get_file?uuid=ce0e02aab449-49c6-8b37-018819e16532&groupId=534936
- Quaderno informazioni per i pazienti oncologici durante l'emergenza COVID-19- Dicembre 2020 – <https://www.reteoncologiaropi.it/quaderni-informativi/>
- R Development Core Team. A Language and Environment for Statistical Computing. – [https://www.scirp.org/\(S-351jmbntvnsjt1aadkposzje\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=2600003](https://www.scirp.org/(S-351jmbntvnsjt1aadkposzje)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=2600003) (accessed on 11 March 2019).
- Webinar di incontro con le Reti Oncologiche Regionali su Vaccinazione anti-COVID-19 nei pazienti oncologici.

Consiglio Direttivo Nazionale AIOM 2019-2021

PRESIDENTE

Dr. Giordano Beretta

U.O.C. Oncologia Medica – Humanitas Gavazzeni,
Bergamo

PRESIDENTE ELETTO

Dr. Saverio Cinieri

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

SEGRETARIO NAZIONALE

Prof. Massimo Di Maio

Dipartimento di Oncologia, Università di Torino – AO
Ordine Mauriziano, Torino

TESORIERE NAZIONALE

Prof. Antonio Russo

U.O.C. Oncologia Medica, Az. Osp. Univ. Paolo Giaccone
– Dipartimento di Oncologia, Palermo

CONSIGLIERI NAZIONALI

Dr.ssa Rita Chiari

U.O.C Oncologia – AULSS6 Euganea
Ospedali Riuniti Padova Sud M. Teresa di Calcutta –
Monselice, PD – Ospedale Immacolata Concezione,
Pieve di Sacco, PD

Dr. Ugo De Giorgi

Oncologia Medica – Istituto Scientifico Romagnolo IRST
IRCCS – Meldola, FC

Dr.ssa Lucia Del Mastro

Università di Genova – Breast Unit Ospedale Policlinico
San Martino, Genova

Dario Giuffrida

Oncologia Medica – Istituto Oncologico del
Mediterraneo – Viagrande, CT

Dr.ssa Nicla La Verde

S.C. Oncologia Medica – ASST Fatebenefratelli Sacco –
P.O. Luigi Sacco, Milano

Dr. Francesco Perrone

S.C. Oncologia Medica – Unità sperimentazioni cliniche
– Istituto Tumori – Fondazione Pascale, Napoli

Prof Nicola Silvestris

U.O. Oncologia Medica – Ospedale Giovanni Paolo II –
Università degli Studi di Bari, BA

Dr. Marcello Tucci

S.C. Oncologia – Ospedale Cardinal Massaia
– ASL AT, Asti

Consiglio di Amministrazione Fondazione AIOM 2019-2021

PRESIDENTE

Stefania Gori

UOC Oncologia Medica, IRCCS Ospedale Sacro Cuore
Don Calabria, Negrar di Valpolicella, VR

CONSIGLIERI

Carlo Carnaghi

Oncologo – Catania

Daniele Farci

Oncologo – Cagliari

Jennifer Foglietta

Associazione Umbra per la lotta Contro il Cancro
(AUCC Onlus)

Lorena Incorvaia

Oncologa – Palermo

Giovanni Micallo

Coordinatore Infermieristico – IRCCS Pascale, Napoli

Fabrizio Nicolis

Associazione Paziente Oncologico Ospedale Sacro
Cuore Don Calabria Onlus

Silvia Novello

Oncologa – Orbassano, Torino

Claudia Santangelo

Associazione Vivere senza stomaco... si può! Onlus

Consiglio Direttivo SIAPEC-IAP

PRESIDENTE

Anna Sapino

Direttore del Dipartimento di Scienze Mediche –
Università di Torino

Direttore Scientifico Istituto di Ricerca sul Cancro
FPO-IRCCS, Candiolo, Torino

PRESIDENTE ELETTO

Filippo Fraggetta

Direttore Anatomia Patologica Azienda Ospedaliera per
l'Emergenza Cannizzaro, Catania

SEGRETARIO TESORIERE

Emanuela Bonoldi

Direttore SC Anatomia Istologia Patologica e
Citogenetica – Dipartimento Medicina di Laboratorio –
Niguarda Cancer Center, Milano

CONSIGLIERI

Antonina Parafioriti

Direttore U.O.C. Anatomia Patologica
ASST Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico
Gaetano Pini, Milano

Gianfranco Zannoni

Professore Associato Direttore di Unità Operativa
Dipartimentale di Ginecopatologia e Patologia
Mammaria, Fondazione Policlinico Agostino Gemelli –
Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma

Ezio Fulcheri

Professore Associato in Anatomia Patologica –
Università degli Studi di Genova
Responsabile UOSD Patologia Feto Perinatale e
Ginecologica IRCCS – Istituto Giannina Gaslini, Genova

Emanuela Bonoldi

Direttore SC Anatomia Istologia Patologica e
Citogenetica – Dipartimento Medicina di Laboratorio –
Niguarda Cancer Center, Milano

RAPPRESENTANTE UNIVERSITARI/IRCCS

Eugenio Maiorano

Professore Ordinario di Anatomia Patologica –
Università degli Studi di Bari Aldo Moro

RAPPRESENTANTE OSPEDALIERI/PRIVATI

Luca Molinaro

Dirigente Medico Dipartimento di Scienze Mediche,
Anatomia Patologica II – Città della Salute e della
Scienza di Torino – Presidio Molinette, Torino

CONSIGLIERI JUNIORES

Vincenzo L'Imperio

Dirigente Medico Pathology Department, ASST Monza,
UNIMIB

COMITATO CITOLOGIA

Guido Fadda

Professore Associato di Anatomia Patologica –
Università Cattolica del Sacro Cuore – Fondazione
Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma

Giovanni Negri

Dirigente medico in Anatomia Patologica – Servizio di
Anatomia Patologica – Ospedale Centrale di Bolzano

COORDINAMENTO CONSULTA NAZIONALE

Maria Guido

Professore Ordinario Dipartimento di Medicina
-DIMED, Università degli Studi di Padova, Dipartimento
di Anatomia Patologica, diagnostica molecolare e
citogenetica – AULSS2 Marca Trevigiana

Luca Saragoni

Dirigente Medico U.O. Anatomia Patologica – Ospedale
G.B. Morgagni-L. Pierantoni, Forlì

Federico Tallarigo

Direttore UOC Anatomia Patologica Ospedale San
Giovanni di Dio – ASP Crotona

DIREZIONE PATHOLOGICA

Mattia Barbareschi

Direttore UOM Anatomia ed Istologia Patologica –
Ospedale S. Chiara, Trento

RAPPRESENTANTE APOF

Giacomo Dell'Antonio

Dirigente coordinatore – Ospedale San Raffaele, Milano

RAPPRESENTANTE AITIC

Moris Cadei

Sezione di Anatomia Patologica, Dipartimento Medicina
Molecolare e Traslazionale (DMMT) – Università degli
Studi di Brescia

Gruppo Tecnico Nazionale PASSI e PASSI d'Argento

RESPONSABILE SCIENTIFICO

Maria Masocco

CNaPPS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

COMPONENTI

Valentina Minardi

CNaPPS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Benedetta Contoli

CNaPPS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Nicoletta Bertozzi – Dipartimento di Sanità pubblica
Ausl Romagna, Cesena

Stefano Campostrini – Dipartimento di Economia,
Università Ca' Foscari, Venezia

Giuliano Carrozzi – Dipartimento di Sanità pubblica,
Ausl Modena

Marco Cristofori – Unità Operativa sorveglianza e
promozione della salute, Ausl Umbria 2, Orvieto

Angelo D'Argenzio – Igiene, Sicurezza Luoghi di
Lavoro e OER, Regione Campania, Napoli

Amalia Maria Carmela De Luca

Asp Catanzaro, Catanzaro

Pirous Fateh-Moghadam – Azienda Provinciale per i
Servizi Sanitari, Trento

Susanna Lana

CNaPPS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Valentina Possenti

CNaPPS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Mauro Ramigni – Dipartimento di Prevenzione, Aulss
2 Marca Trevigiana, Treviso

Massimo Oddone Trinito

Dipartimento di Prevenzione, Asl Roma 2

Stefania Vasselli

Ministero della Salute, Roma

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

Consiglio Direttivo ONS

Manuela di Giacomo – Abruzzo

**Francesca Sanseverino, Rosario Festa,
Aldo Cammarota, Michele La Bianca** – Basilicata

**Francesca Fratto, Teresa Landro, Anna Giorno,
Annalisa Spinelli, Angelo Brutto** – Calabria

Angelo D'Argenzio – Campania

Priscilla Sassoli de' Bianchi,

Debora Canuti – Emilia Romagna

Antonella Franzo, Giulio Menegazzi – Friuli
Venezia Giulia

Diego Baiocchi, Alessandra Barca – Lazio

Luigina Ada Bonelli – Liguria

Silvia Deandrea, Claudia Lobascio – Lombardia

Giuseppe Feliciangeli – Marche

Angelo Marcheggiani – Molise

Carlo Senore, Livia Giordano – Piemonte

Fabio Vittadello – Provincia Autonoma di Bolzano

William Mantovani – Provincia Autonoma di Trento

Nehludoff Albano – Puglia

Pierina Tanchis – Sardegna

**Gabriella Dardanoni,
Lucia Li Sacchi** – Sicilia

**Paola Mantellini, Francesca Battisti,
Marco Zappa** – Toscana e Coordinamento ONS

Stefania Prandini – Umbria

Mauro Ruffier – Valle D'Aosta

Elena Narne – Veneto

Martina Rossi – Segreteria ONS

Si ringrazia per il supporto incondizionato



I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2021



Associazione Italiana di Oncologia Medica
Via Enrico Nöe, 23 – 20133 Milano
tel. +39 02 70630279 – fax +39 02 2360018
aiom.segretario@aiom.it
www.aiom.it

Registri Tumori ITALIANI

Gruppo di Lavoro Numeri 2021



Società Italiana di Anatomia Patologica
e di Citopatologia Diagnostica
Piazza dell'Ospedale Maggiore 3 – 20162 Milano
presidente@siapec.it – segretario@siapec.it
Segreteria SIAPEC
Via Filippo Cordova 94 – 90143 Palermo
tel. +39 091 306887
segreteria@siapecservizi.it



Via Enrico Nöe, 23 – 20133 Milano
tel. +39 02 26683335
fondazioneaiom@fondazioneaiom.it
presidente@fondazioneaiom.it
www.fondazioneaiom.it



Centro Nazionale di Prevenzione delle Malattie
e Promozione della Salute
Istituto Superiore di Sanità

V.le Regina Elena, 299 – 00161 Roma
passi@iss.it – www.epicentro.iss.it/passi/
www.epicentro.iss.it/passi-argento/



Osservatorio Nazionale Screening (ONS)

c/o Istituto per lo studio, la prevenzione
e la rete oncologica (ISPRO)
Villa delle Rose, Via Cosimo il Vecchio 2
50139 Firenze – tel. + 39 055 4223846 716
segreteriaons@ispro.toscana.it
www.osservatorionazionalecreening.it

Questo volume 2021 è nato nel corso di una pandemia dagli effetti devastanti, con inevitabili rimodulazioni anche di questo progetto editoriale. Nonostante le grandi difficoltà create dalla pandemia dalla infezione da SARS-CoV-2, il Gruppo di Lavoro ha comunque deciso di procedere alla preparazione e pubblicazione di questa undicesima edizione, che torna, di necessità, ad essere comune tra professionisti e pazienti.

In Italia, come nel resto del mondo, la pandemia ha introdotto variabili epidemiologiche nuove e ancora indefinite. In questo nuovo contesto, i metodi statistici utilizzati in periodo pre-pandemico avrebbero prodotto stime inadeguate del numero dei tumori attesi nel 2021. Sono molti, quindi, gli aspetti che caratterizzano questa edizione rispetto a quelle passate. In primis, non è stato possibile stimare il numero di tumori che saranno diagnosticati nel 2021 per l'inadeguatezza dei modelli statistici a gestire le numerose incertezze determinate proprio dall'avvento della pandemia. Fornire numeri particolarmente imprecisi avrebbe comportato confusione e incertezza, analogamente a quanto avvenuto nell'ambito della comunicazione legata ai dati della pandemia.

Abbiamo quindi deciso che i dati di incidenza, riportati solo nei capitoli per sede di malattia, restassero invariati rispetto al 2020 e abbiamo cercato di migliorare ciò che si poteva ottenere da numeri più consolidati. Ci siamo quindi concentrati sulla rivalutazione della sopravvivenza e della mortalità. I numeri e gli andamenti della patologia neoplastica riportati in questo volume possono diventare un riferimento in sanità pubblica in merito a scelte e programmazioni future, che dovranno tener conto della necessità di investimenti importanti in termini di prevenzione primaria.