



REGISTRO TUMORI DELLA ROMAGNA

I TUMORI MALIGNI IN ROMAGNA

**Dalla conoscenza dei dati alla cura dei pazienti:
una storia lunga 30 anni**



REGISTRO TUMORI DELLA ROMAGNA

I TUMORI MALIGNI IN ROMAGNA

**Dalla conoscenza dei dati alla cura dei pazienti:
una storia lunga 30 anni**

© Copyright 2019 by Maggioli S.p.A.
Maggioli Editore è un marchio di Maggioli S.p.A.
Azienda con sistema qualità certificato ISO 9001:2008

47822 Santarcangelo di Romagna (RN) • Via del Carpino, 8
Tel. 0541/628111 • Fax 0541/622595
www.maggiolieditore.it
e-mail: clienti.editore@maggioli.it

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo sono riservati per tutti i Paesi.

Gli Autori e l'Editore declinano ogni responsabilità per eventuali errori e/o inesattezze relativi alla elaborazione dei testi normativi e per l'eventuale modifica e/o variazione della modulistica allegata.

Gli Autori, pur garantendo la massima affidabilità dell'opera, non rispondono di danni derivanti dall'uso dei dati e delle notizie ivi contenuti.
L'Editore non risponde di eventuali danni causati da involontari refusi o errori di stampa.

Finito di stampare nel mese di novembre 2019
nello stabilimento Maggioli S.p.A.
Santarcangelo di Romagna

Indice

<i>Il gruppo di lavoro</i>	Pag.	5
<i>Ringraziamenti</i>	»	6
<i>Prefazione</i>	»	7
<i>Introduzione</i>	»	11
Implicazioni nella ricerca traslazionale.....	»	13
Il ruolo plurisecolare dell'epidemiologia nella lotta contro il cancro	»	16
La ricerca di esito e il ruolo dei Registri Tumori	»	19
Gli andamenti temporali di incidenza e mortalità: stime al 2020.....	»	22
L'effetto dell'invecchiamento sul carico di patologia.....	»	26
I tumori dei bambini e degli adolescenti.....	»	30
Gli screening oncologici in Romagna.....	»	34
Schede specifiche per tumore	»	39
Guida alla lettura delle schede tumorali	»	40
Tumore dello stomaco	»	44
Tumore del colon-retto	»	48
Tumore della trachea, dei bronchi e del polmone.....	»	52
Melanoma cutaneo	»	56
Tumore della mammella	»	60
Tumore della prostata	»	63
Tumore del rene e delle altre vie urinarie	»	66
Tumore della vescica	»	70
Tumore della tiroide	»	74
Tumori emolinfopoietici – Linfoma di Hodgkin	»	78
Tumori emolinfopoietici – Linfoma non Hodgkin	»	82
Tumori emolinfopoietici – Mieloma multiplo.....	»	86
Tumori emolinfopoietici – Leucemie	»	90
Tumori rari.....	»	94
Materiali e metodi.....	»	103
Conclusioni.....	»	109
Appendice	»	111

Il gruppo di lavoro

Unità di Epidemiologia e Registro Tumori della Romagna

Direttore:

Fabio Falcini

Staff:

Flavia Baldacchini

Chiara Balducci

Lauro Bucchi

Licia Caprara

Emanuele Crocetti

Stefania Giorgetti

Orietta Giuliani

Silvia Mancini

Monica Palumbo

Alessandra Ravaioli

Mila Ravegnani

Chiara Tonelli

Rosa Vattiato

Benedetta Vitali

Direzione Scientifica IRST IRCCS

Direttore Scientifico Emerito e Presidente IOR:

Dino Amadori

Direttore Scientifico:

Giovanni Martinelli

Direzione Sanitaria IRST IRCCS e collaboratori

Direttore Sanitario:

Mattia Altini

Staff:

William Balzi

Lucia Bertoni

Valentina Danesi

Giusy Di Genova

Francesca Galardi

Davide Gallegati

Nicola Gentili

Roberta Maltoni

Silvia Manunta

Ilaria Massa

Gruppi di Patologia IRST IRCCS

Ematologia:

Sonia Ronconi (Responsabile), Accursio Fabio Augello, Claudio Cerchione, Valeria Di Battista,
Maria Benedetta Giannini

Il gruppo di lavoro

Gastroenterico e Toracica:

Giovanni Luca Frassinetti (Responsabile)

Mammella:

Andrea Rocca (Responsabile)

Osteoncologia e Tumori Rari:

Toni Ibrahim (Responsabile)

Uro-ginecologico:

Ugo de Giorgi (Responsabile)

Istituto Oncologico Romagnolo (IOR)

Direttore Generale:

Fabrizio Miserocchi

Grafico:

Lisa Camporesi

Contatti

Unità di Epidemiologia e Registro Tumori della Romagna

c/o Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) IRCCS

via Piero Maroncelli 40, 47014 Meldola (FC)

Telefono: 0543 739450

Fax: 0543 739459

E-mail: rtromagna@irst.emr.it

Ringraziamenti

- Al Presidente IRST IRCCS Renato Balduzzi
- Al Direttore Generale IRST IRCCS Giorgio Martelli
- All'AUSL della Romagna
- Ai medici di medicina generale e specialistici
- Al personale infermieristico dell'IRST IRCCS
- All'Associazione Amici e Volontari dello IOR
- Ai pazienti

Prefazione

di MARCO GEDDES DA FILICAIA

Quando mi è giunta la proposta degli “Amici di Forlì” di scrivere una Prefazione a “I Tumori Maligni in Romagna”, ho capito che non mi sarei potuto sottrarre a questa breve e modesta incombenza estiva, in ragione della stima e di una collaborazione all’avvio del loro Registro che – come ricorda Dino Amadori nel suo bel libro autobiografico [1] – mi fu richiesta nel 1985, in quanto responsabile della realizzazione del Registro Tumori della Provincia di Firenze, una delle iniziative dell’allora Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (CSPO), antesignano dell’attuale ISPRO (Istituto per lo Studio, la Prevenzione e la Rete Oncologica della Toscana).

Ciò che tuttavia non avevo messo in conto, leggendo (in bozza) il testo che ripercorre “Una storia lunga 30 anni” è che – inevitabilmente – avrei ripercorso anche una parte non secondaria della mia vita professionale e necessariamente ripensato a come l’epidemiologia descrittiva, a cui questo testo porta un contributo, e in particolare i Registri Tumori, si siano evoluti e offrano, anche nel nostro Paese, un contributo alla conoscenza dei dati, alla ricerca e alla cura dei pazienti.

Quando, nella prima metà degli anni Ottanta, si avviava l’attività di rilevazione dei tumori in alcune aree italiane, con circoscritte iniziative di registrazione (la prima limitata alla Provincia di Varese, avviata presso l’Istituto Tumori di Milano fin dal 1976), si inseguivano, per così dire, più ampie, longeve e sistematiche rilevazioni attuate in altre nazioni. I protagonisti e fondatori di tali attività erano ancora presenti e talvolta attivi, cosicché andando a visitare i Registri Tumori di altri Paesi vi era occasione di poter incontrare Johannes Clemmensen, che aveva avviato, nel 1943, la rilevazione di tumori su tutta la Danimarca; il primo Registro Tumori a livello nazionale [2].

L’attività di registrazione dei tumori, dopo una prima rilevazione effettuata ad Amburgo nel 1927 e successivamente sospesa, si era sviluppata negli anni Quaranta in alcuni Stati americani (Connecticut e New York) e, nel secondo dopoguerra, anche in varie zone dell’Inghilterra.

L’Unione Internazionale contro il Cancro (UICC) aveva affidato a un prestigioso epidemiologo, Richard Doll, il compito di coordinare e realizzare una prima pubblicazione che raccogliesse i dati di incidenza rilevati dai Registri Tumori [3]. Tale attività, volta a raccogliere e pubblicare i dati di incidenza a livello mondiale (attualmente alla decima edizione), passò poi all’Agenzia Internazionale di Ricerca sul Cancro (IARC) di Lione [4], sotto il coordinamento di Calum Muir, che aveva realizzato a Singapore, dal 1968, la registrazione dei tumori per tale area asiatica.

La trasmissione e registrazione dei dati era allora – per far presente come la situazione si sia evoluta – totalmente cartacea! In preparazione dell’avvio della attività di rilevazione a Firenze mi fu suggerito da Calum Muir di visitare i principali i Registri Tumori inglesi; in tale occasione fui colpito dalle dimensioni dell’enorme archivio presente a Birmingham, che consisteva in varie scale a chiocciola che si avvolgevano intorno a un perno centrale sul quale erano appese migliaia di schede perforate. Ogni scheda corrispondeva ad un caso di tumore registrato e con un lungo spillone – tipo ferro per lavorare la lana – era possibile estrarre i casi che interessavano in base a numerose variabili quali sesso, età, tipo di tumore ecc.! Gli studi epidemiologici in Inghilterra si avvantaggiavano di alcuni strumenti “amministrativi” ben organizzati e in attività da molti decenni: una rete fitta di registrazione dei tumori ben coordinata, la disponibilità e accessibilità dei certificati di morte presso il General Register Office e il Registro generale della popolazione, realizzato nel settembre del 1939 (in previsione della guerra) con dettagliate informazioni su tutti i residenti, anche in merito alla specifica attività professionale, cosa che permise nei decenni successivi di attuare anche importanti studi di epidemiologia occupazionale.

Questo era lo spirito, la voglia di emulazione e di “mettersi al pari” di realtà più avanzate, che ci spingeva a realizzare strumenti di rilevazione della incidenza e mortalità in varie zone del nostro Paese, sviluppando e mantenendo contatti fra chi era impegnato in questa attività, e che ha portato poi a istituire, nel 1996, l'Associazione Italiana dei Registri Tumori (AIRTUM).

Quando l'attività ha avuto inizio in Romagna la situazione mi è parsa particolarmente favorevole e propizia. Una rilevazione dei tumori comporta infatti molteplici approcci. Vi è, alla base, una non banale capacità organizzativa per realizzare una struttura che stabilmente, nel corso dei decenni, possa attuare sistematicamente una attività di rilevazione; sono necessarie alcune capacità giuridiche e amministrative per stabilire rapporti, con istituzioni anche lontane e in ambiti normativi differenziati, per uno scambio di informazioni che tenga conto della evoluzione normativa e della privacy; vi sono necessità “relazionali”, che nella realtà della Romagna, mi sembravano appunto ottimali (“*una alleanza di professionisti*”), per assicurarsi una fattiva e costante collaborazione.

Si tratta poi di aver la capacità di leggere e interpretare la documentazione sanitaria, di effettuare i necessari linkage e controlli, di catalogare la patologia in relazione all'evolversi delle classificazioni, di incrementare le informazioni sulla malattia e sullo stadio clinico.

Altro elemento fondamentale per il successo dell'iniziativa è favorire l'uso della documentazione presente nei Registri Tumori da parte di chi fa ricerca e di coloro che hanno responsabilità nella programmazione sanitaria e nella cura dei pazienti. Un elemento che non è connesso solo alla accessibilità delle informazioni, ma al loro contenuto, alla loro ricchezza e alla loro qualità.

Attraverso la connessione fra Registro Tumori, cartelle cliniche, flussi amministrativi, come si realizza nella realtà romagnola rappresentata in queste pagine, è così possibile portare un contributo critico anche alla conoscenza dei percorsi diagnostici e terapeutici; non quelli – rilevanti – programmati nelle procedure e nelle linee guida, ma quelli effettivamente occorsi, che sono conseguenti alla accessibilità alle cure, alla *compliance* del paziente, alle variabili biologiche, sociali, culturali, residenziali, psicologiche della persona.

Si resta pertanto favorevolmente impressionati (forse dovrei dire “commossi”) che da alcuni semi che Dino Amadori ha sapientemente gettato trent'anni fa e Fabio Falcini e gli altri colleghi hanno intelligentemente coltivato si possa oggi leggere una sintesi degli andamenti della mortalità e della incidenza dei tumori per il trentennio 1986-2015, constatarne la generale riduzione della mortalità (escluso per il tumore polmonare nelle donne, per l'incremento di incidenza), i progressi diffusi nella sopravvivenza e valutare quindi che le attività di prevenzione, diagnosi precoce e terapia hanno un effetto rilevante, non solo in base a studi controllati, ma nella realtà complessiva della popolazione.

Il testo offre inoltre un elemento di valutazione fondamentale sulle tre patologie oncologiche oggetto di screening: tumore della mammella, tumore del collo dell'utero e tumore del colon retto. Riprende in tal senso un'attenzione a tali patologie che ha antiche radici in Italia, quando fu effettuata una prima rilevazione di mortalità fra il 1760 e il 1839 per tumore dell'utero e della mammella in Verona [5], nonché le rilevazioni su incidenza e mortalità per questi due tumori in Danimarca, attività che diede poi avvio al Registro Tumori nazionale [6]. Fondamentale pertanto la rilevazione effettuata, su mandato della Regione Emilia-Romagna, sull'insieme della popolazione regionale, quale elemento di valutazione e monitoraggio dei tre screening oncologici, così da permetterne una verifica di efficacia in termini di incidenza e mortalità.

Di notevole rilievo è infine l'aver accompagnato il commento ai dati epidemiologici con le aggiornate e sintetiche considerazioni cliniche, che danno atto delle innovazioni diagnostiche, dello sviluppo delle indagini genetiche per identificare i profili molecolari che possono orientare il trattamento, dei nuovi approcci immunoterapici, dando il senso dei progressi in ambito oncologico occorsi in questi anni.

Dagli anni Ottanta a oggi vi sono state infatti enormi modifiche su molti aspetti della ricerca, della terapia e, in particolare, dei sistemi informativi. Siamo passati da sistemi cartacei ai big data: *un carburante fatto di dati, dati, dati...*

La realtà sanitaria e sociale del Paese e della Romagna è, in questi decenni, profondamente cambiata, ma immutata è la stima e l'amicizia per coloro che hanno realizzato questa attività così accuratamente esposta in queste pagine.

Riferimenti bibliografici

1. Amadori D., *Anima e coraggio, La mia vita contro il cancro*, Minerva, 2018.
2. Storm H.S., Michelsen E.V., Haunstrup Clemmensen I. & Pihl J., *The Danish Cancer Registry – history, content, quality and use*, Danish Medical Bulletin, vol. 44, n. 5 novembre 1997.
3. Doll R., Payne P., Waatehouse J. (a cura di), *Cancer Incidence in Five Continents*, vol. I , UICC, Geneve, 1966.
4. *Cancer Registries: a worldwide endeavour*, in: Saracci R., Wild C.P., *International Agency for Research on Cancer. The first 50 years*. IARC, Lyon, 2015.
5. Rigoni Stern D.A., *Fatti statistici relativi alle malattie cancerose*, Giorn. Progr. Patol. Terap., vol 2, pag. 507-517, 1842.
6. Clemmesen J., *Statistical Studies in the Aetiology of Malignant Neoplasm*, Danish Cancer Registry, Copenhagen, 1965.

Introduzione

di **DINO AMADORI**

Direttore Scientifico Emerito IRST IRCCS

Lo stato dell'arte dell'Oncologia in Romagna, alla fine degli anni Settanta, era del tutto inadeguato a reggere l'impatto che i tumori maligni stavano determinando (e che, nel futuro, avrebbero determinato ancora di più) sul sistema sanitario del territorio.

Proprio per far fronte alle esigenze terapeutiche ed assistenziali dei malati oncologici, e per garantire anche alle nostre realtà ospedaliere un minimo di possibilità di ricerca, nel luglio 1979 era nato, per iniziativa mia e di altri amici, l'Istituto Oncologico Romagnolo con l'obiettivo, dichiarato nello statuto fondativo, di operare a fianco delle istituzioni pubbliche nell'ambito dell'oncologia, in particolare nel settore della assistenza ai malati in fase critica di malattia e in quello della ricerca, compresa la ricerca epidemiologica.

Fu per questo che, in occasione di uno dei primi consigli direttivi dell'Istituto, proposi di istituire un Registro Tumori di popolazione che permettesse di acquisire informazioni affidabili e accurate sul "carico neoplastico" del territorio della Romagna.

Non mi sembrò che la proposta fosse stata accolta con grande entusiasmo (sembravano ben altri problemi ai quali far fronte, dalla inadeguatezza delle strutture assistenziali, alla scarsità di risorse umane professionalmente adeguate e alla limitatezza delle tecnologie) e dovetti impegnarmi non poco per far comprendere che solo la conoscenza del fenomeno cancro nelle sue dimensioni quantitative, oltre che qualitative, ci avrebbe permesso di pianificare interventi specifici in settori strategici, suggeritici anche dalla distribuzione geografica della patologia.

Supportato dal collega Gianfranco Buzzi, allora direttore del Centro di Prevenzione Oncologica (CPO) di Ravenna, e da Vittorio Tison, allora primario patologo a Faenza, riuscii a convincere il consiglio ad investire sull'iniziativa.

All'epoca, le condizioni per realizzare il Registro Tumori della Romagna (RTRo) erano maturate nelle province di Ravenna e di Forlì, ad eccezione del territorio di Rimini, ove non era ancora presente un'unità operativa di oncologia.

Il territorio delle due province, con una popolazione complessiva di circa 690.000 abitanti, rispondeva alle caratteristiche ritenute necessarie dalla Commissione Oncologica Nazionale e così, negli anni 1982-1983, con il fondamentale contributo scientifico e organizzativo di Marco Geddes, fondatore e direttore del Registro Tumori di Firenze, prese l'avvio il progetto "Registro Tumori" dello IOR.

In poco tempo il progetto dimostrò la fattibilità del Registro, che divenne operativo nel 1985 e proseguì la sua attività estendendola anche al territorio di Rimini (circa 300.000 abitanti), fino a che, nel 2007, lo IOR lo cedette (al prezzo di 1 euro) all'IRST che, da allora, ne è la sede definitiva.

Oggi il RTRo copre il territorio delle province di Forlì-Cesena, Rimini e Ravenna, oltre al territorio di Imola e quello di Ferrara per un totale di quasi 1.610.000 abitanti.

Recentemente, con decreto del 6 febbraio 2019 del Presidente della Giunta Regionale, l'Emilia-Romagna ha emanato il Regolamento per il funzionamento del Registro Tumori Regionale, che ne disciplina le specifiche finalità, i tipi di dati sensibili trattati, i soggetti che possono trattare i dati stessi e le misure per la sicurezza. Il Registro della Regione Emilia-Romagna è istituito presso l'IRST-IRCCS di Meldola, che ne garantisce la gestione amministrativa, tecnica ed informatica ed è titolare del trattamento dei dati.

Nel decreto sopra citato venivano indicate testualmente tra le finalità del Registro:

"la produzione di misure dell'incidenza, mortalità, sopravvivenza e prevalenza dei tumori; la descrizione del rischio della malattia per sede e per morfologia di tumore, età, genere ed ogni altra variabile di interesse per la ricerca scientifica; lo svolgimento di studi epidemiologici sugli andamenti temporali e la distribuzione territoriale dei casi, sui fattori di rischio, sugli esiti degli interventi di diagnosi precoce, delle terapie e dei percorsi

diagnostico-terapeutici. Il Registro si occupa inoltre di produrre dati per la programmazione, gestione, controllo e valutazione dell'assistenza sanitaria e dell'efficacia dei programmi di screening”.

Quest'anno è stato costituito il Gruppo di coordinamento tecnico-scientifico del Registro Tumori della Regione la cui Direzione è stata affidata al dott. Fabio Falcini.

Programmazione, formazione, ricerca sono gli ambiti in cui opererà il Gruppo.

Il Gruppo, che sarà attivo per cinque anni, concorrerà alla programmazione delle attività del Registro Tumori Regionale, alla verifica della loro attuazione e allo sviluppo del Registro stesso. Dovrà definire i criteri per l'individuazione dei bisogni in materia di formazione e ricerca, predisporre programmi di formazione permanente, pianificare iniziative di diffusione delle informazioni epidemiologiche, produrre un report annuale, valutare le eventuali richieste di accesso ed utilizzo dei dati del Registro.

Se è stato raggiunto questo prestigioso traguardo, grande merito va attribuito a Fabio Falcini, attualmente Direttore del Registro Tumori della Romagna.

Egli, ancora giovane assistente oncologo della Oncologia Medica dell'Ospedale G.B. Morgagni, che io dirigevo, aveva espresso da subito il desiderio di dedicarsi alle attività di prevenzione oncologica, di diagnosi precoce e di ricerca epidemiologica, della quale il Registro Tumori è strumento insostituibile.

Non fu difficile per me, avendone verificato la grande professionalità e la capacità organizzativa, affidargli, dopo qualche anno, la direzione di quel settore di attività e, conseguentemente, quella del Registro Tumori.

Per Fabio, l'approccio alla ricerca epidemiologica non era nuovo, visto che quando era ancora giovane studente di medicina era stato coinvolto, insieme con Marco Maltoni, studente anch'egli dello stesso corso di medicina, divenuto a sua volta mio collaboratore (attualmente direttore del Dipartimento di Cure Palliative - Ospedale di Forlì - e responsabile del servizio "Terapia del dolore e cure palliative" dell'IRST-IRCCS), in un progetto dello IOR che voleva verificare l'impatto quantitativo del cancro nel territorio romagnolo.

L'acquisizione dei dati di mortalità per patologia, in mancanza allora di strumenti informatici, prevedeva la raccolta sistematica e manuale di tutte le schede anagrafiche di stato in vita o morte con causa dei cittadini romagnoli nel periodo 1960-1982. I due giovani visitarono le anagrafi di tutti i comuni della Romagna, con un lavoro tanto logorante quanto efficace e gratificante. I dati raccolti, disaggregati a livello comunale, fornirono per la prima volta, un quadro complessivo della mortalità per tumore maligno in Romagna e fornirono un materiale prezioso per la pubblicazione di un libro dal titolo "I Tumori maligni in Romagna: epidemiologia e possibilità di controllo" [1] pubblicato nel 1985 e che per lunghi anni è stato utilizzato come principale fonte informativa sulla diffusione della malattia nella popolazione romagnola. Nel libro, per ogni tumore erano riportate le caratteristiche epidemiologiche generali, la situazione in Romagna, i fattori di rischio e le possibilità di controllo preventive, diagnostiche e terapeutiche.

A distanza di 35 anni dalla pubblicazione di quel rapporto, esce questo lavoro nel quale sono riportati i dati epidemiologici raccolti dal RTRo. In esso sono riportati i dati di mortalità, incidenza, sopravvivenza e prevalenza della maggior parte dei tumori maligni per ognuno dei quali è stato anche tracciato un sintetico profilo clinico/terapeutico. "I TUMORI MALIGNI IN ROMAGNA - Dalla conoscenza dei dati alla cura dei pazienti: una storia lunga 30 anni" rappresenta uno strumento di conoscenza del fenomeno cancro in tutte le sue dimensioni ed offre ai decisori istituzionali tutte le informazioni necessarie per la pianificazione di interventi sanitari basate sui reali bisogni e non sulle richieste provenienti da varie parti, troppo spesso dettate da interessi corporativi, da motivazioni non sempre ispirate al bene comune, da pulsioni di tipo emotivo sull'onda di episodi di malasanita o di disagi, anche solo casuali, dovuti a cattiva organizzazione della struttura sanitaria e alla conseguente inadeguata erogazione dei relativi servizi.

Riferimenti bibliografici

1. Amadori D., *I tumori maligni in Romagna: Epidemiologia e possibilità di controllo*, Istituto Oncologico Romagnolo, Ed. Maggioli, Forlì, 1985.

Implicazioni nella ricerca traslazionale

di **GIOVANNI MARTINELLI**
Direttore Scientifico IRST IRCCS

Cosa si intende per ricerca traslazionale

Il termine “ricerca traslazionale” appare per la prima volta negli anni '90, per lo più associato a studi sul cancro, in merito ad un aumento del numero di scoperte scientifiche [1, 2]. Questa disciplina prende forma per colmare il divario tra scienza di base e pratica clinica [3], concetto che viene presto riassunto nella celebre frase di Dennis Choi “from bench to bedside” [4], successivamente evoluta nel più moderno concetto “from bedside-to-bench-to-bedside”, che pone l'accento sulla bidirezionalità del sistema [5]. La ricerca traslazionale nasce, infatti, per porre le basi per una ricerca scientifica che possa fornire nuove terapie così come conoscenze mediche o procedure diagnostiche. Ma come è vero che può tradursi in un miglioramento dell'attività clinica è sicuramente vero anche il contrario, difatti molti spunti di miglioramento dell'attività di laboratorio derivano proprio da informazioni di ritorno sulle applicazioni di nuovi trattamenti.

Partendo da questo nobile obiettivo, nella realtà il passaggio alla pratica clinica prevede un percorso molto lungo e non privo di insuccessi; difatti è stato stimato un periodo medio di 17 anni affinché solamente il 14% delle nuove scoperte derivanti dalla pratica di laboratorio entri nella pratica clinica [6]. Un altro studio ha inoltre affermato che intercorre un periodo medio di 24 anni tra la prima descrizione di una scoperta e la comparsa e considerazione della stessa nel mondo scientifico sottoforma di articoli [7]. Data l'elevata incidenza e mortalità, uno dei settori della ricerca traslazionale maggiormente in espansione è quello sui tumori. Il cancro, infatti, è responsabile di uno su otto decessi in tutto il mondo, con più di 12 milioni di nuovi casi diagnosticati ogni anno [8] e risulta evidente la necessità di approfondire le conoscenze in nostro possesso al fine di identificare nuove terapie e nuovi strumenti di prognosi e diagnosi.

Ricerca traslazionale: traguardi raggiunti e obiettivi per il futuro

L'approfondita conoscenza della biologia dei tumori ha portato, ad oggi, alla individuazione di diversi biomarcatori prognostici e predittivi di risposta [9] e allo sviluppo di terapie sempre più mirate [10]. Un esempio di vecchia data ma sempre attuale è quello degli indicatori di proliferazione cellulare. Il cancro è noto per essere caratterizzato da una proliferazione incontrollata delle sue cellule e pertanto la valutazione della percentuale di cellule in fase di sintesi del DNA (fase S), ovvero delle cellule che stanno duplicando il patrimonio genetico cellulare immediatamente prima di duplicarsi in 2 cellule, è intuitivamente un indicatore di aggressività tumorale. La percentuale di cellule in fase S al di sopra di una certa soglia è stata utilizzata già negli anni '90 come razionale preclinico per impostare uno studio clinico innovativo di chemioterapia adiuvante per pazienti con carcinoma della mammella senza metastasi linfonodali, ritenute classicamente a basso rischio ma tuttavia gravate da un tasso di ripresa di malattia ancora molto alto. Le pazienti con tumori con indice proliferativo sotto soglia non ricevevano chemioterapia mentre quelle con indice sopra soglia ricevevano un trattamento chemioterapico. I risultati dello studio hanno dimostrato che l'indice proliferativo tumorale ha un elevato valore prognostico [11, 12] (ovvero è in grado di individuare le pazienti a più alto rischio di ripresa di malattia) ma anche un forte valore predittivo [13, 14] di risposta alle terapie con farmaci che vanno a bloccare la diffusa duplicazione del DNA che caratterizza i tumori ad elevata proliferazione cellulare. Questo semplice indicatore morfologico di aggressività tumorale è stato utilizzato ben prima che la diagnostica molecolare apparisse all'orizzonte.

In seguito, ha avuto inizio l'era dello studio di quei recettori sulla superficie cellulare che, stimolati specificamente dalle molecole stimolatorie che a loro si legano, generano una cascata di segnali che rendono la crescita del cancro incontrollata e provocano resistenza alle terapie. Molte terapie efficaci sono state individuate e messe a punto per bloccare selettivamente tali recettori, tra cui le classiche terapie che vanno a bloccare i recettori per estrogeno e progesterone nel carcinoma della mammella, il recettore per gli androgeni nel carcinoma prostatico, il recettore HER2 nel carcinoma mammario e nei tumori del tratto gastroenterico, EGFR e PDL1 nel carcinoma del polmone, FLT3 nella leucemia mieloide acuta [15, 16], ecc.

Guardando al panorama delle sperimentazioni cliniche ed alle esperienze sviluppate in IRST, degni di nota sono sicuramente gli studi condotti dal prof. Amadori sulla combinazione sequenziale di doxorubicina e paclitaxel nel trattamento del carcinoma mammario avanzato [17] e lo studio sull'utilizzo dell'acido zoledronico per il trattamento prolungato di pazienti con metastasi ossee da carcinoma mammario [18] ma questi esempi sono solo un incentivo a migliorare ulteriormente il programma terapeutico globale.

Le attuali metodologie cliniche in nostro possesso per migliorare e perfezionare l'oncologia di precisione nella pratica clinica sono in ritardo rispetto alla nostra conoscenza e comprensione del cancro e della sua complessità genomica. Tuttavia sono stati condotti studi pilota non randomizzati che utilizzano la profilazione molecolare mediante tecniche di ultima generazione per assegnare i pazienti a una terapia guidata dai risultati dell'analisi genomica [19], suggerendo un'evoluzione delle terapie future verso un'analisi ed un'impostazione di cura sempre più paziente-specifica, oltre che legata alla patologia.

Concludendo il campo della ricerca traslazionale e, nel suo ambito, IRST IRCCS sono in continua evoluzione con attenzione sempre rinnovata alle esigenze terapeutiche del paziente. L'obiettivo del prossimo futuro è sicuramente quello di continuare a trarre ispirazione dai pazienti, così come dai successi già ottenuti al fine di riuscire ad aggiungere sempre più tasselli alla conoscenza e cura del cancro.

Riferimenti bibliografici

1. Rubio M.D., Schoenbaum E.E., Lee S.L., et al. *Defining translational research: Implications for training*. Acad Med 2010; 85(3): 470-475.
2. Davidson A. *Translational research, what does it mean?* Anesthesiology 2011; 115: 909-911.
3. Keramaris N.C., Kanakaris N.K., Tzioupis C., et al. *Translational research: From bench-side to bedside*. Injury 2008; 39: 643-650.
4. Choi D.W. *Bench to bedside: the glutamate connection*. Science 1992; 258(5080): 241-243.
5. Recke A. & Ludwig R.J. *From bedside to bench-reverse translational medicine. Scientific lessons from revertant mosaicism in 'knockout' humans*. Exp. Dermatol. 2014; 23(8): 549-550.
6. Westfall J.M., Mold J., Fagnan L. *Practice-based research. "Blue Highways" on the NIH roadmap*. JAMA 2007; 297: 403-406.
7. Contopoulos-Ioannidis D.G., Alexiou G.A., Gouvas T.C., et al. *Medicine: Life cycle of translational research for medical interventions*. Science 2008; 321: 1298-1299.
8. Goldblatt E.M. & Lee W.H. *From bench to bedside: the growing use of translational research in cancer medicine*. Am J Transl Res 2010; 2(1): 1-18.
9. Hinesrosas M.C., Dickersin K., Klein P., et al. *Shaping the future of biomarker research in breast cancer to ensure clinical relevance*. Nat Rev Cancer 2007; 7(4): 309-315.
10. Gibbs J.B. *Mechanism-based target identification and drug discovery in cancer research*. Science 2000; 287(5460): 1969-1973.
11. Amadori D., Volpi A., Callea A., Amaducci L., Morgagni S., Magni E., Nanni O. *Clinical relevance of cell kinetics in breast cancer*. Ann NY Acad Sci. 1993 Nov 30;698:186-92.

12. Volpi A., Nanni O., Vecci A.M., Naldi S., Bernardi L., Marri L., Fedeli S.L., Serra P., Amadori D. *Feasibility of a cell kinetic-based adjuvant chemotherapy trial in axillary node-negative breast cancer*. Tumori. 2000 Mar-Apr;86(2):142-8.
13. Amadori D., Nanni O., Volpi A., Casadei Giunchi D., Marangolo M., Livi L., Ravaioli A., Rossi A.P., Gambi A., Luzi Fedeli S., Perroni D., Scarpi E., Becciolini A., Silvestrini R. *Phase III randomized multicenter study on the effects of adjuvant CMF in patients with node-negative, rapidly proliferating breast cancer: twelve-year results and retrospective subgroup analysis*. Breast Cancer Res Treat. 2008 Mar;108(2):259-64.
14. Amadori D., Nanni O., Marangolo M., Pacini P., Ravaioli A., Rossi A., Gambi A., Catalano G., Perroni D., Scarpi E., Giunchi D.C., Tienghi A., Becciolini A., Volpi A. *Disease-free survival advantage of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in patients with node-negative, rapidly proliferating breast cancer: a randomized multicenter study*. J Clin Oncol. 2000 Sep;18(17):3125-34.
15. Small D., *FLT3 mutations: biology and treatment*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006:178-84.
16. Cortes J.E., Khaled S., Martinelli G., et al. *Quizartinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3-ITD acute myeloid leukaemia (QuANTUM-R): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial*. Lancet Oncol 2019; 20(7):984-997.
17. Amadori D., Frassinetti G.L., Zoli W., et al. *Doxorubicin and paclitaxel (sequential combination) in the treatment of advanced breast cancer*. Oncology 1997; 30-33.
18. Amadori D., Aglietta M., Alessi B., et al. *Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial*. Lancet Oncol 2013; 14(7):663-670.
19. Horak P., Fröhling S., Glimm H., *Integrating next-generation sequencing into clinical oncology: strategies, promises and pitfalls*. ESMO Open 2016;1:e000094.

Il ruolo plurisecolare dell'epidemiologia nella lotta contro il cancro

di LAURO BUCCHI

L'epidemiologia è una disciplina medica. Il suo scopo principale, ma non il solo, è stabilire chi si ammala di che cosa, quando, dove, e perché. Diversamente dalle altre discipline mediche, tuttavia, essa non si occupa di singoli individui ma di gruppi, o di intere popolazioni, e non considera solo gruppi di individui malati ma anche gruppi di individui sani, con l'obiettivo primario di confrontarli e di stabilire in che cosa sono diversi – oltre che per la malattia. Le differenze, infatti, indicano potenziali fattori di rischio.

L'epidemiologia si propone di identificare le cause delle malattie come mezzo per prevenirle. Un medico clinico, di fronte al singolo paziente, si chiede quale sia la sua malattia e come possa essere trattata. L'epidemiologo è più interessato alla popolazione da cui il paziente proviene, ma le domande che si pone sono simili, per esempio: qual è la principale causa di morte precoce in Romagna e che cosa si può fare per contrastarla? L'epidemiologo è per la società quello che il medico clinico è per un paziente. E questo indica il secondo scopo della sua disciplina: selezionare gli interventi prioritari di sanità pubblica e accertarsi della loro efficacia. In sintesi: l'epidemiologia è virtualmente la sola fonte di prove dirette degli effetti dei potenziali agenti patogeni sulle popolazioni umane, degli interventi per prevenire le malattie, e dell'efficacia di questi interventi.

L'origine dell'epidemiologia risiede nell'idea – molto antica – che l'ambiente influenza il rischio di ammalarsi. Più di 2000 anni fa, Ippocrate scrisse che chi vuole dedicarsi alla medicina deve "... considerare gli effetti che ogni stagione produce, ... i venti caldi e freddi, ... le proprietà delle acque e dei terreni, ... e i modi di vivere ...". E aggiunse che un medico che conosce bene queste cose, arrivando in una città sconosciuta, capirà le malattie del luogo e la natura di quelle più frequenti, e "... non farà errori ...".

Riguardo il cancro, tuttavia, lo stesso Ippocrate era convinto che esso fosse causato da un eccesso di "... bile nera ..." prodotta dalla milza e dallo stomaco (ma non dal fegato ...). Le sue idee dominarono la pratica medica per molti secoli, e solo dal Rinascimento in poi furono messe in discussione. Nel 1713, per esempio, Bernardino Ramazzini notò che le suore erano immuni dal cancro del collo dell'utero ma, rispetto alle altre donne, si ammalavano più spesso di cancro della mammella. Pur non comprendendone le cause specifiche, attribuì entrambi i fatti alla condizione del nubilato. Che fosse un'ipotesi corretta fu dimostrato solo due secoli più tardi.

Nel 1775, il chirurgo londinese Percivall Pott collegò l'alta frequenza di cancro dello scroto negli spazzacamino alla fuliggine con cui si sporcavano i genitali, anche se non riportò mai alcuna misura del rischio. Era la prima volta che si attribuiva il cancro a una causa occupazionale. Le sue minuziose descrizioni delle terribili condizioni di vita e di lavoro di questi ragazzi impose, per la prima volta, il concetto che quella malattia doveva essere prevenuta. Quasi un secolo dopo, Henry Butlin, un altro chirurgo londinese, notò che il cancro dello scroto era una malattia quasi esclusivamente inglese. Nell'Europa continentale, in America, e perfino in Scozia, essa era praticamente sconosciuta. Dopo molte indagini, Butlin concluse che gli spazzacamino europei non si ammalavano di cancro dello scroto semplicemente perché indossavano, già dal 1700, abiti appropriati, che non consentivano alla fuliggine di penetrare. Butlin aveva capito di avere sotto gli occhi un grande "esperimento naturale". Ancora oggi, notare e utilizzare al meglio gli esperimenti naturali resta una delle chiavi del lavoro epidemiologico.

Il 1800 fu il secolo in cui si sviluppò lo studio statistico delle malattie. William Farr creò un sistema di classificazione che fu la base della Classificazione Internazionale delle Malattie. La sua diffusione per la codifica

delle cause nei certificati di morte rese più confrontabili le statistiche di mortalità nazionali. Nel 1915, Frederick Ludwig Hoffman pubblicò uno dei primi e più completi rapporti sulla mortalità per cancro nel mondo. Ai primi decenni del 1900 risale anche la creazione dei primi Registri Tumori, che raccolgono informazioni su tutti i nuovi casi di cancro che si osservano in una popolazione definita e che si prestano a molti e variegati usi epidemiologici.

Tuttavia, fu solo dopo la seconda guerra mondiale che l'epidemiologia del cancro conobbe il suo sviluppo definitivo. Nel 1954, giunse al termine uno studio di coorte di importanza storica, il British Doctors' Study, che era stato intrapreso per dimostrare la relazione tra fumo di sigaretta e cancro del polmone [1]. Grandi studi di coorte su popolazioni di lavoratori dell'industria, di pazienti trattati con radiazioni ionizzanti, di vittime degli incidenti nucleari fornirono prove convincenti del legame tra specifici agenti cancerogeni e la malattia.

Questi studi richiesero grandi sforzi e grandi investimenti. In uno studio di coorte, infatti, gruppi molto numerosi di persone esposte e non esposte ad un fattore potenzialmente cancerogeno sono identificati personalmente e sono sorvegliati per lunghi periodi di tempo. Tutti i nuovi casi di malattia sono attivamente registrati per confrontare l'incidenza o la mortalità osservate nei soggetti esposti con quelle osservate nei soggetti non esposti. L'onerosità degli studi di coorte portò inevitabilmente allo sviluppo e alla diffusione crescente di un altro modello di studio, lo studio caso-controllo. Il suo disegno non è prospettico ma retrospettivo. Il ricercatore non "avanza" nel tempo dall'esposizione alla malattia, cioè dalla causa all'effetto, ma "retrocede" dalla malattia all'esposizione. Gruppi di individui che hanno la malattia (i casi) sono confrontati con individui sani (i controlli) per verificare se, nel loro passato, i livelli di esposizione a un sospetto cancerogeno siano stati più alti. Tutti i medici raccolgono la storia clinica dei loro pazienti. L'epidemiologo fa lo stesso per gruppi più larghi di pazienti e, in più, usa gruppi di controllo per fare confronti.

I primi studi caso-controllo furono condotti circa cent'anni fa. Nel 1926, per esempio, Janet Lane-Clayton descrisse l'associazione tra la storia riproduttiva e il cancro della mammella, discutendo con grande cura i metodi più appropriati per la selezione dei controlli. Dalla fine degli anni '40, gli studi caso-controllo si moltiplicarono. All'inizio degli anni '50, quattro fondamentali studi caso-controllo dimostrarono l'associazione tra il fumo di sigaretta e il cancro del polmone [2-5], che fu successivamente confermata da molti altri ricercatori. Negli anni che seguirono, memorabili studi caso-controllo dimostrarono l'associazione tra l'età alla prima gravidanza a termine e il cancro della mammella [6], tra gli estrogeni esogeni e il cancro dell'endometrio [7], tra il dietilstilbestrolo e l'adenocarcinoma a cellule chiare della vagina [8], tra il consumo di alcool e tabacco e il cancro dell'esofago [9], tra l'epatite cronica di tipo B e l'epatocarcinoma [10], tra il papillomavirus umano e il cancro del collo dell'utero [11]. Dalla metà del novecento, un volume crescente di studi provarono l'associazione tra questi, e molti altri, fattori esogeni e il rischio di cancro, in quasi tutte le sedi. L'idea che la malattia può essere prevenuta si rafforzò e penetrò profondamente nella coscienza del grande pubblico.

Nella loro lunga storia, per evidenti ragioni etiche, gli studi epidemiologici sono stati prevalentemente osservazionali, cioè non sperimentali. In tempi relativamente recenti, tuttavia, i metodi dell'epidemiologia sono stati applicati anche a studi di tipo interventivo, nei quali l'esposizione è preordinata dagli stessi ricercatori. Questo disegno sperimentale è diventato parte integrante della valutazione d'efficacia di nuove tecniche e procedure preventive e terapeutiche come, per esempio, la vaccinazione contro l'epatite B per la prevenzione del cancro del fegato [12] e lo screening mammografico per la diagnosi precoce del cancro della mammella [13].

In Europa, negli ultimi 20 anni, è stato dato un forte impulso all'organizzazione di programmi di screening di sanità pubblica per il cancro della mammella, della cervice, e del colon-retto. La valutazione d'efficacia di queste vaste attività è diventata una delle principali aree di applicazione dei Registri Tumori e un veicolo di diffusione dell'epidemiologia nel sistema sanitario. Questo è anche il caso del Registro Tumori della Romagna (RTRo), che ha la responsabilità del lavoro di valutazione dei programmi di screening organizzato per conto della Regione Emilia-Romagna [14].

La bassa sopravvivenza che caratterizza tuttora alcune sedi di neoplasia indica che il controllo del cancro non può basarsi solo sull'espansione dell'assistenza medica. Aumentare le nostre conoscenze sui fattori ambientali, sociali, biologici e genetici da cui dipende il rischio di malattia e sviluppare efficaci misure preventive restano necessità vitali. Per perseguire i suoi obiettivi, tuttavia, l'epidemiologia dei tumori deve essere parte di un approccio multidisciplinare. Per alcune sedi di malattia, il contributo dell'epidemiologia è stato finora ben più importante delle conoscenze biologiche, ma i progressi della ricerca di base offrono nuove possibilità. L'utilizzo dei markers molecolari di suscettibilità è solo l'ultimo esempio di questo approccio. L'epidemiologia continuerà a dare il suo contributo alla prevenzione del cancro usando i tradizionali disegni di studio, che individueranno le grandi condizioni di rischio. Sempre di più, tuttavia, saranno le indagini di epidemiologia molecolare e genetica a identificare fattori specifici.

Riferimenti bibliografici

1. Doll R., Hill A.B. *The mortality of doctors in relation to their smoking habits: a preliminary report.* BMJ 1954; 1(4877): 1451-1455.
2. Levin M.L., Goldstein H., Gerhardt P.R. *Cancer and tobacco smoking: a preliminary report.* JAMA 1950; 143: 336-338.
3. Schrek R., Baker L.A., Ballard G.P., et al. *Tobacco smoking as an etiologic factor in disease. I. Cancer.* Cancer Res 1950; 10: 49-58.
4. Wynder E.L., Graham E.A. *Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma: a study of six hundred and eighty-four proved cases.* JAMA 1950; 143: 329-336.
5. Doll R., Hill A.B. *A study of the aetiology of carcinoma of the lung.* BMJ 1952; 2(4797): 1271-1286.
6. MacMahon B., Cole P., Lin T.M., et al. *Age at first birth and breast cancer risk.* Bull World Health Organ 1970; 43: 209-221.
7. Ziel H.K., Finkle W.D. *Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens.* NEJM 1975; 293: 1167-70.
8. Herbst A.L., Ulfelder H., Poskanzer D.C. *Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women.* NEJM 1971; 284: 878-881.
9. Tuyns A.J., Péquignot G., Jensen O.M. *Le cancer de l'oesophage en Ille-et-Vilaine en fonction des niveaux de consommation d'alcool et de tabac.* Bull Cancer 1977; 64: 45-60.
10. Trichopoulos D., Tabor E., Gerety R.J., et al. *Hepatitis B and primary hepatocellular carcinoma in a European population.* Lancet 1978; 2(8102): 1217-1219.
11. Muñoz N., Bosch F.X., de Sanjosé S., et al. *The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain.* Int J Cancer 1992; 52: 743-749.
12. Gambia Hepatitis Study Group. *The Gambia Hepatitis Intervention Study.* Cancer Res 1987; 47: 5782-5787.
13. Tabár L., Fagerberg C.J., Gad A., et al. *Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare.* Lancet 1985; 1(8433): 829-832.
14. Bucchi L., Baldacchini F., Mancini S., et al. *Estimating the impact of an organised screening programme on cervical cancer incidence: a 26-year study from northern Italy.* Int J Cancer 2019; 144: 1017-1026.

La ricerca di esito e il ruolo dei Registri Tumori

di MATTIA ALTINI, ILARIA MASSA, NICOLA GENTILI, DAVIDE GALLEGATI, LUCIA BERTONI, WILLIAM BALZI, VALENTINA DANESI, SILVIA MANUNTA, GIUSY DI GENOVA, FRANCESCA GALARDI, ROBERTA MALTONI

Un percorso di cura complesso

Il percorso di diagnosi, cura e assistenza delle patologie oncoematologiche è estremamente complesso: molti professionisti di diverse discipline prendono in carico le peculiari necessità dei pazienti che attraversano molteplici setting assistenziali in ospedale, nei servizi di comunità fino al proprio domicilio. Tale complessità, che in Romagna si associa a migliori esiti rispetto ad altri territori come documentato dai dati del Registro Tumori, richiede un forte impegno in termini di governance delle attività erogate e delle relazioni tra i differenti eventi e i differenti professionisti coinvolti. Inoltre per mantenere questi risultati va messo in campo un costante consolidamento delle infrastrutture organizzative e manageriali, che non dappertutto nel nostro territorio sono orientate al percorso, né a volte si focalizzano su ambiti gestionali coerenti con un percorso di cura intra- e inter- aziendale, ancora distante dall'idea di un sistema di rete oncologica.

Trovare il migliore itinerario: il valore

Per poter gestire la complessità sopra citata è necessario comprenderla e definirne caratteristiche e regole. L'approccio che l'Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) IRCCS ha perseguito definisce il "valore" (di un'attività, di un servizio o di un sistema) secondo l'accezione di Michael Porter [1] come il rapporto tra gli esiti e i costi sostenuti, e richiede di porre attenzione a tre aspetti complementari definiti da Miur Gray: il valore allocativo (quale servizio richiede un investimento?), il valore tecnico (quale investimento restituisce il maggior valore?) e il valore personale (quale servizio offre un migliore esito per il paziente?)[2]. Il valore in sanità, quindi, riassume una serie di metodologie per la valutazione dei percorsi di cura anche in termini di "valore popolazioneale": ovvero valore commisurato alla popolazione di riferimento di un ente responsabile di un problema di salute per un determinato territorio. L'analisi popolazioneale offre la possibilità di studiare e individuare possibili "unwarranted variations" [3], variazioni di spesa che non possono essere giustificate da differenze epidemiologiche e che sono pertanto collegate a differenti modalità di erogazione dei servizi. Al contempo l'analisi popolazioneale si collega direttamente al tema della sostenibilità del sistema sanitario, che per mantenersi accessibile, equo e universalistico come negli ultimi 40 anni e non potendo attingere a nuovi finanziamenti a fronte di bisogni crescenti, deve necessariamente governare le risorse utilizzate.

Uno strumento di guida: l'Outcome Research

Per questo, in qualità di IRCCS, l'IRST ha individuato come strategico, inserendolo tra le sue linee di ricerca, lo sviluppo di modelli gestionali e di organizzazione sanitaria funzionali alla continuità e qualità dei percorsi di prevenzione, diagnosi e cura.

La ricerca di esito (*Outcome Research*) studia i risultati finali (*outcomes*) prodotti dalle strutture e dai servizi del sistema sanitario attraverso i processi di presa in carico e gestione della malattia allo scopo di supportare le decisioni, le valutazioni politiche mediante anche una sistematica valutazione della qualità delle cure, dell'accessibilità, dell'efficienza e dell'efficacia.

Poiché la misurazione rimane la chiave della comprensione dei fenomeni, la valutazione multidimensionale della performance di Gruppo di Patologia, con strumenti di *Business Intelligence* viene poi resa disponibile ai professionisti utilizzando le moderne tecnologie per la comunicazione. I *Key Performance Indicators* (KPI) sono misure di snodi cruciali del percorso di cura in termini di timing di gestione e cura, risorse impiegate, capacità produttiva,

ecc.; per questo motivo sono stati individuati KPI specifici per i differenti gruppi di patologie e la loro misurazione, oltre a permettere di coniugare costi sostenuti, attività erogate ed esiti ottenuti per i pazienti inseriti nei vari percorsi, ha avuto un'importante ricaduta gestionale, consentendo un reale governo clinico dei percorsi [4].

Il carburante: dati, dati, dati

Elemento chiave dell'attività del gruppo sono la disponibilità di dati e la capacità di effettuare i collegamenti necessari a leggere le attività in maniera sinergica, oltrepassando le barriere dei classici "silos" organizzativi. La disponibilità dei dati è ottenuta attraverso due specifiche modalità: (1) veri e propri processi di *data science* (definizione obiettivi, recupero dati dalle diverse fonti, preparazione: pulizia, trasformazione, combinazione dei dati, esplorazione, modellazione e presentazioni) avviati allo scopo di supportare l'analisi per specifici progetti e (2) un processo di miglioramento continuo, sulla cartella clinica informatizzata utilizzata in Istituto, con l'obiettivo di migliorare qualità e completezza delle informazioni.

Lo sviluppo di sistemi di codifica standard internazionali e di infrastrutture tecnologiche, offrono oggi un'ulteriore leva operativa per il miglioramento della qualità e dell'interoperabilità dei dati nei diversi sistemi.

La rete di distribuzione: fonti e innovazione tecnologica

Le fonti informative utilizzate hanno diversi scopi:

- i dati disponibili grazie al Registro Tumori garantiscono la capacità di analisi delle dinamiche epidemiologiche delle diverse patologie nei diversi territori, informazioni fondamentali per attribuire le corrette dimensioni relative al numero di persone presenti nei diversi percorsi di diagnosi, cura e assistenza, l'elevata qualità dei dati motiva tempi medio-lunghi per la loro disponibilità;
- i dati della cartella clinica informatizzata (EHR) utilizzata in Istituto fin dal suo avvio, costituiscono una ricchezza di fondamentale importanza in quanto assicurano la capacità di misurare i vari KPI relativi alla parte di percorso gestita direttamente dall'Istituto, garantendo per questi: velocità di elaborazione e tempi minimi per la disponibilità dei dati, qualità e capacità di intervento in caso di problematiche;
- i dati dei flussi informativi amministrativi (ricoveri, specialistica ambulatoriale, erogazione farmaci, ecc.) consentono di analizzare i costi sostenuti per le attività erogate in tempi medio-brevi con qualità dei dati medio-elevata; presentando però l'importante limite della difficoltà di attribuzione delle attività ai percorsi.

A queste fonti principali si aggiungono ulteriori possibili fonti informative utilizzate per specifici progetti di ricerca o progetti pilota allo scopo di valutarne l'utilizzo sistematico; tra questi, ad esempio, rappresenta una novità la possibilità di analizzare costi previdenziali e sociali collegati ai diversi percorsi di patologia [5].

La squadra di scuderia: alleanza con i professionisti

Tutti i processi complessi, per poter essere gestiti con efficienza ed efficacia, richiedono la presenza di una squadra coesa, motivata, sincronizzata e sintonizzata sugli stessi obiettivi.

La dinamica che si è costruita fra il gruppo di *Outcome Research* guidato dalla Direzione Sanitaria e i Medici oncologi responsabili e coinvolti nei diversi Gruppi di Patologia (GdP) dell'Istituto ha mostrato finora che:

- la condivisione e la misurazione di KPI o indicatori di misura sui percorsi offre ai medici la possibilità di essere maggiormente consapevoli delle attività del gruppo in termini di cure erogate e di esiti clinici raggiunti per i pazienti, stimolando rivalutazioni critiche, allo stesso tempo offre una maggiore fiducia rispetto ai dati di sintesi ottenuti;
- la correlazione degli esiti, delle attività e dei costi propone nuove accattivanti sfide, finora poco esplorate in oncologia, con opportunità di crescita personale, impatto sull'attività di ricerca e produzione scientifica, confronto con la comunità scientifica e realizzazione di reti con altri enti;

- il confronto e la discussione, nate dalle analisi di esito, tra la Direzione Sanitaria e i professionisti dei gruppi di patologia e/o di altri servizi dell'Istituto (Farmacia oncologica, Radioterapia, Cure palliative, Laboratorio di Bioscienze, ecc.) stimolano un maggiore livello di affiatamento e rappresentano momenti di *tuning* operativo e ri-conferma della fiducia reciproca tra “navigatori”, “piloti” e “co-piloti”.

Futuro: dall'artigianato all'ingegneria

Tutta l'attività svolta dal gruppo di Outcome Research è fortemente imperniata sulla metodologia della ricerca scientifica. Per quanto concerne la modalità operativa, stiamo via via scoprendo opportunità di razionalizzazione degli sforzi, organizzazione delle attività e dei processi, gestione del team professionale; se riusciremo a compiere alcuni di questi passi per l'ingegnerizzazione delle attività del gruppo saremo in grado di elevare la qualità dell'attività, di contenere il livello di risorse spese, misurando e, auspicabilmente, migliorando gli esiti (in termini di tempi, qualità dei prodotti, ecc.); in sintesi: potremo aumentare il valore della ricerca di esito per l'Istituto.

Riferimenti bibliografici

1. Porter M.E. *What is Value in health care?* N Engl J Med 2010; 363(26):2477-2481.
2. Gray M. *The shift to personalised and population medicine.* Lancet 2013; 382:200-201.
3. Wennberg J.E. *Forty years of unwarranted variation – And still counting.* Health Policy, 2014; 114(1): 1-2.
4. Massa I., Balzi W., Burattini C., et al. *The challenge of sustainability in healthcare systems: Frequency and cost of inappropriate patterns of breast cancer care (the E.Pic.A study).* Breast. 2017; 34:103-107.
5. Altini M., Gallegati D., Balzi W., et al. *11° Rapporto sulla condizione assistenziale dei malati oncologici (FAVO 2019). Impatto epidemiologico, sanitario e sociale delle principali patologie oncologiche: una prima indagine comparativa.*

Gli andamenti temporali di incidenza e mortalità: stime al 2020

di EMANUELE CROCETTI

La registrazione dei tumori in una popolazione, se protratta nel corso tempo e in condizioni di qualità costante dei dati, permette di valutare gli andamenti e, sulla base di questi, predire tendenze future. Nel presente capitolo sono presentati infatti i trend d'incidenza e mortalità per il complesso dei tumori e per le principali sedi tumorali osservati in Romagna nel periodo 1986-2015 e, sulla base di quanto osservato, la stima del carico atteso in termini di numero di nuovi casi per il 2020.

Per quanto riguarda gli andamenti, il primo dato da sottolineare è quello della mortalità per il complesso dei tumori che è in calo in entrambi i sessi (**Tabella 1**).

Tabella 1. Trend tumorali 1986-2015 di incidenza e mortalità in Romagna

↓	riduzione statisticamente significativa
↑	aumento statisticamente significativo
↔	trend stabile

SEDE TUMORALE	INCIDENZA		MORTALITÀ	
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
Stomaco	↓	↓	↓	↓
Colon-retto	↔	↔	↔	↔
Polmone	↓	↑	↓	↑
Melanoma cutaneo	↑	↑	↔	↔
Mammella femminile		↑		↓
Prostata	↑		↓	
Rene e Vie urinarie	↑	↑	↔	↓
Vescica*	↔	↑	↓	↔
Tiroide	↑	↑	↔	↓
Linfoma di Hodgkin	↔	↑	↓	↔
Linfoma non Hodgkin	↔	↔	↓	↓
Mieloma multiplo	↔	↔	↔	↔
Leucemie	↓	↔	↓	↓
Tutti i tumori esclusi epitelomi della cute	↔	↑	↓	↓

* Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti

Questo è un dato molto positivo e riflette l'efficacia complessiva del sistema preventivo-diagnostico-curativo. Infatti le ragioni per una riduzione della mortalità possono essere molteplici e agire in maniera combinata. Per alcuni tumori, come ad esempio il tumore del polmone, la diminuzione dei decessi specifici osservata tra gli uomini è essenzialmente legata alla riduzione del numero dei cittadini che si ammalano. Infatti, anche se

nel corso del tempo la possibilità di cura è in parte aumentata, è proprio la diminuzione del numero dei nuovi casi che, conseguentemente, riduce il numero dei deceduti. L'esposizione al fumo di tabacco è il principale fattore di rischio per il tumore del polmone e la riduzione osservata nel numero di casi è conseguenza di un cambiamento in questa abitudine avvenuto tra gli uomini nel corso del tempo. La riduzione della mortalità specifica è quindi l'effetto, non esclusivo ma principale, di un intervento preventivo. La prevenzione primaria ha svolto e svolge un ruolo anche su altri tumori. Ad esempio il miglioramento della conservazione degli alimenti ha contribuito anche alla riduzione del numero di casi di tumore dello stomaco e conseguentemente al decremento della mortalità per questa patologia. Per altri tumori l'effetto positivo sulla mortalità è da imputarsi alla combinazione della diagnosi precoce (ad esempio, mammella femminile) con protocolli terapeutici sempre più efficaci. Infine, per altri tumori, le cui cause sono ancora in gran parte ignote, la riduzione della mortalità è una conquista dello sviluppo di nuovi strumenti terapeutici, è il caso, ad esempio dei linfomi e delle leucemie. Sempre rimanendo agli andamenti della mortalità bisogna segnalare il trend in aumento per i decessi per tumore del polmone tra le residenti in Romagna. Questo andamento, che si presenta anche in Italia, è imputabile al perdurare dell'abitudine al fumo tra le donne. Gli interventi di educazione sanitaria e prevenzione primaria che sono stati efficaci per gli uomini non sembrano esserlo stati per le donne. In attesa di un salto in avanti della terapia risulta fondamentale contrastare questa patologia incentivando, anche tra le donne, il non iniziare a fumare o l'interrompere questa abitudine alla quale sono riferibili la maggioranza dei casi di tumore del polmone, oltre che molti tumori e patologie cardiovascolari e respiratorie.

Per quanto riguarda l'andamento dell'incidenza una flessione è legata ad una riduzione dell'esposizione ai fattori causali, è questo il caso, come abbiamo visto, del tumore del polmone tra gli uomini o dello stomaco nei due sessi.

Per altri tumori l'incidenza risulta in aumento. L'incremento è in parte legato all'anticipazione ricercata del momento della diagnosi di casi che altrimenti sarebbero comparsi successivamente in uno stadio più avanzato. Questo è l'obiettivo di programmi di screening organizzati (tumore della mammella femminile, colon-retto e cervice uterina, che fanno parte dei Livelli essenziali di assistenza) e di campagne di sensibilizzazione orientate all'anticipazione della diagnosi in una fase della malattia già facilmente aggredibile dalla terapia (ad esempio lesioni cutanee pigmentate). Inoltre la diffusione della diagnostica ecografica ha contribuito all'identificazione di lesioni nodulari tiroidee per le quali il successivo accertamento biptico può portare all'identificazione di lesioni tumorali, in gran parte a prognosi benigna. Allo stesso modo l'aumento dell'incidenza dei tumori renali può, almeno in parte, essere attribuita, alla diffusione di accertamenti ecografici addominali che identificano lesioni sospettate o inattese.

L'aumento dell'incidenza dei tumori della vescica nel sesso femminile è associabile all'effetto dell'esposizione al fumo di tabacco.

Sulla base degli andamenti osservati nel periodo 1986-2015 è stato possibile stimare il numero di nuove diagnosi oncologiche attese nel 2020 (**Tabella 2**).

Tabella 2. Numero di nuovi casi tumorali, totale e per alcune delle principali sedi, stimati per il 2020 (popolazione residente in Romagna da previsioni ISTAT - www.demo.istat.it)

SEDE TUMORALE	Maschi	Femmine
Stomaco	195	132
Colon-retto	454	404
Polmone	560	372
Melanoma cutaneo	196	217
Mammella femminile		1.142
Prostata	759	
Rene e vie urinarie	236	117
Vescica*	476	134
Tiroide	79	137
Linfoma di Hodgkin	22	20
Linfoma non Hodgkin	183	139
Mieloma multiplo	56	53
Leucemie	94	80
Tutti i tumori esclusi epitelomi della cute	4.105	3.732

* Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti

Nel complesso il carico diagnostico e di primo trattamento richiesto dai cittadini della Romagna nel 2020 è relativo a quasi 8.000 nuovi casi (4.105 fra gli uomini e 3.732 fra le donne). La tipologia dell'impegno per i Servizi del Sistema sanitario Regionale sarà diverso a seconda della tipologia tumorale. In termini assoluti il numero maggiore di nuove diagnosi saranno a carico del tumore della mammella femminile (1.142, pari al 14,6% di tutte le nuove diagnosi), seguito da quello del polmone con 932 casi, l'11,9% del totale (di cui 560 uomini e 372 donne), del colon-retto 858 casi, 10,9% del totale, e dal tumore della prostata 759 nuove diagnosi corrispondenti al 18,5% di tutti i nuovi tumori diagnosticati fra gli uomini.

Il rischio di ammalarsi di tumore è stato quantificato, nella **Tabella 3**, anche come numero di persone che è necessario seguire nel corso della loro vita (0-84 anni) perché una di queste abbia la probabilità teorica di sviluppare una neoplasia.

Tabella 3. Numero di soggetti che è necessario seguire nel corso della vita (da 0 a 84 anni) per trovarne uno che sviluppi un tumore, per sesso e tipo tumorale. Romagna 2011-2015

SEDE TUMORALE	Maschi	Femmine
Stomaco	26	49
Colon-retto	12	18
Polmone	10	25
Melanoma cutaneo	41	53
Mammella femminile		7
Prostata	8	
Rene e Vie urinarie	28	69
Vescica*	13	63
Tiroide	87	36
Linfoma di Hodgkin	284	339
Linfoma non Hodgkin	35	55
Mieloma multiplo	99	134
Leucemie	59	92
Tutti i tumori esclusi epitelomi della cute	2	3

* Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti

Complessivamente questo rischio è quantificabile, per tutti i tipi di tumore assieme, in un caso nella vita di 2 uomini o di 3 donne fra i residenti in Romagna. Per il tumore della mammella, ci aspettiamo che, in teoria, 1 caso sia diagnosticato nel corso della vita di 7 donne e per il tumore della prostata in quella di 8 uomini. Per il tumore del polmone possiamo quantificarne la presenza come un caso nella vita di 10 uomini o di 25 donne. Per i tumori del colon-retto un caso è atteso nel corso della vita di 12 uomini e di 18 donne.

I valori della Romagna corrispondono come ordini di grandezza a quelli stimati per l'Italia [1].

La stima del burden atteso di patologia è un'informazione fondamentale per i decisori delle politiche sanitarie per dimensionare, alla luce degli andamenti epidemiologici e dei cambiamenti demografici, i bisogni sanitari che saranno espressi dai cittadini nel prossimo futuro. Gli andamenti temporali osservati mostrano gli effetti a livello di popolazione di interventi preventivi di tipo primario e secondario e/o il ruolo dell'introduzione di nuovi strumenti terapeutici o di un più diffuso accesso ai più efficaci protocolli terapeutici.

Entrambi gli approcci – trend e stime – sono strumenti preziosi che si offrono all'interpretazione e all'utilizzo di tutti gli attori dell'oncologia: i cittadini, i pazienti, i clinici e i decisori politici.

Riferimenti bibliografici

1. AIRTUM, AIOM. *I numeri del cancro in Italia 2018*. Intermedia editore, Brescia, 2018.

L'effetto dell'invecchiamento sul carico di patologia

di EMANUELE CROCETTI

L'aumento della presenza di persone anziane nella popolazione è la dimostrazione di un miglioramento avvenuto nel tempo nel sistema socio-sanitario che ha portato alla riduzione di una serie di cause di morte precoce; questo ha spostato il momento del decesso sempre più in avanti nel corso della vita.

Nella **Tabella 1** è documentato come, in entrambi i sessi in Emilia-Romagna, la speranza media di vita alla nascita sia cresciuta nel corso del tempo. Infatti, nel 1975 era di 69,9 anni per gli uomini e di 76,9 per le donne. Dopo 40 anni, nel 2015, abbiamo raggiunto aspettative medie di 80,9 anni per gli uomini e di 85 per le donne. L'incremento è presente in tutti gli intervalli descritti nella Tabella 1 e in entrambi i sessi associato a un guadagno, espresso in mesi di vita, che è rilevante se consideriamo che si manifesta da un periodo quinquennale all'altro. L'aspettativa era ed è maggiore per le donne rispetto agli uomini, ma questa differenza, che è sempre rilevante (4,1 anni per i nati e le nate nel 2015) tende a ridursi nel tempo (erano 7 anni nel primo periodo considerato). Gli uomini, pur avendo ancora valori più bassi, hanno mostrato un incremento quantitativamente maggiore nel tempo, mentre le donne, soprattutto in anni recenti, sembrano avvicinarsi – come valore medio – ad un limite biologico, il guadagno infatti sembra rallentare e, anche se potrà essere incrementato ancora nei prossimi anni, l'incremento non potrà avvenire per sempre.

Tabella 1. Speranza di vita alla nascita per sesso e anno di nascita
(www.demo.istat.it, tavole mortalità Emilia-Romagna)

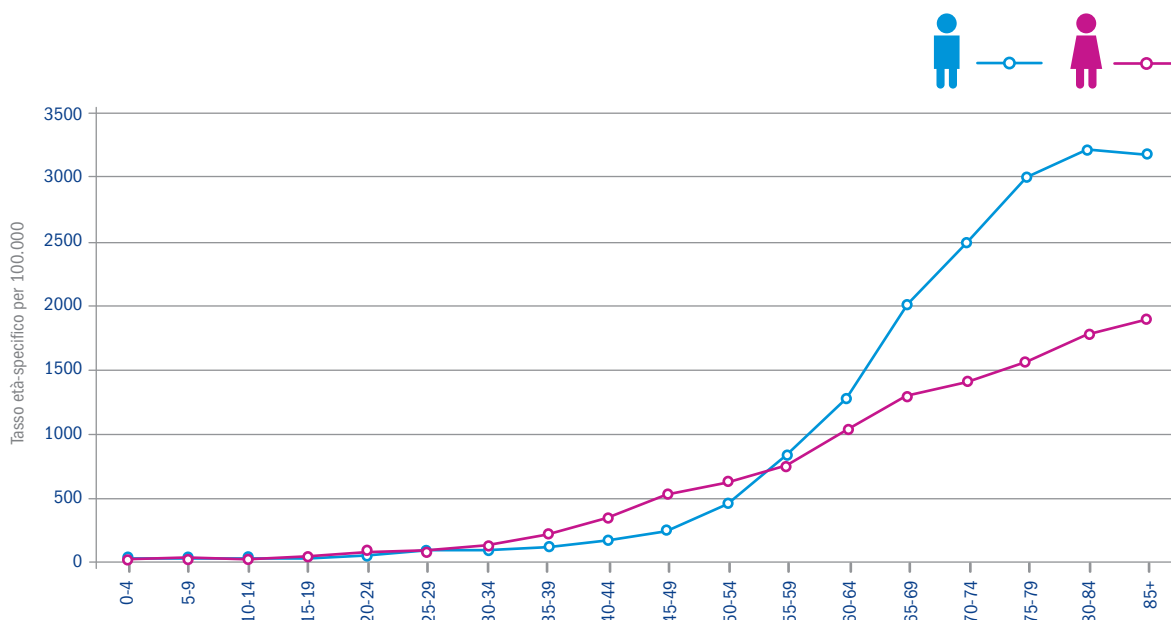
	Maschi		Femmine	
	S* (in anni)	Δ ** (in mesi)	S* (in anni)	Δ ** (in mesi)
1975	69,9	-	76,9	-
1980	71,2	3,1	78,3	3,5
1985	72,6	3,4	79,4	2,5
1990	74,1	3,6	80,7	3,2
1995	75,4	3,0	81,7	2,4
2000	77,0	3,9	83,1	3,3
2005	78,8	4,3	84,0	2,3
2010	79,9	2,8	84,8	1,9
2015	80,9	2,2	85,0	0,3

* Speranza di vita alla nascita ** Differenza media annua rispetto al periodo precedente

La situazione italiana è tra le migliori del mondo. Secondo l'Organizzazione mondiale della sanità, nel 2016, in media, l'aspettativa di vita nel mondo è di 72 anni [1]. L'aspettativa è più elevata nei Paesi di tipo occidentale, con i valori maggiori in Giappone 81,1 (uomini) e 87,1 (donne). I valori italiani, per il 2016, pongono l'Italia nelle prime posizioni, al livello, ad esempio della Svezia (80,6 e 84,1) e maggiori, ad esempio, degli Stati Uniti (76 e 81) [2]. Una lunga aspettativa di vita è quindi un indicatore molto positivo. Purtroppo nel nostro Paese non solo s'invecchia, ma la popolazione stessa diventa sempre più anziana per una riduzione della natalità che porta ad una contrazione dei nuovi nati legata a cause socio-demografiche [3]. Ciò potrà avere ripercussioni future sugli equilibri socio-economici fra quota di popolazione in età lavorativa e quota pensionata.

Un aspetto negativo dell'invecchiamento è che con l'aumentare dell'età diventano più frequenti i fenomeni legati a questo, come ad esempio i tumori. Questo perché, nel tempo si cumulano da un lato le esposizioni dannose e, dall'altro, s'indebolisce la capacità di risposta del sistema immunitario. Nella **Figura 1**, i dati del Registro Tumori della Romagna (RTRo) sono presentati come casi per fasce quinquennali d'età per uomini (linea blu) e donne (linea rosa) espressi per 100.000 soggetti/anno.

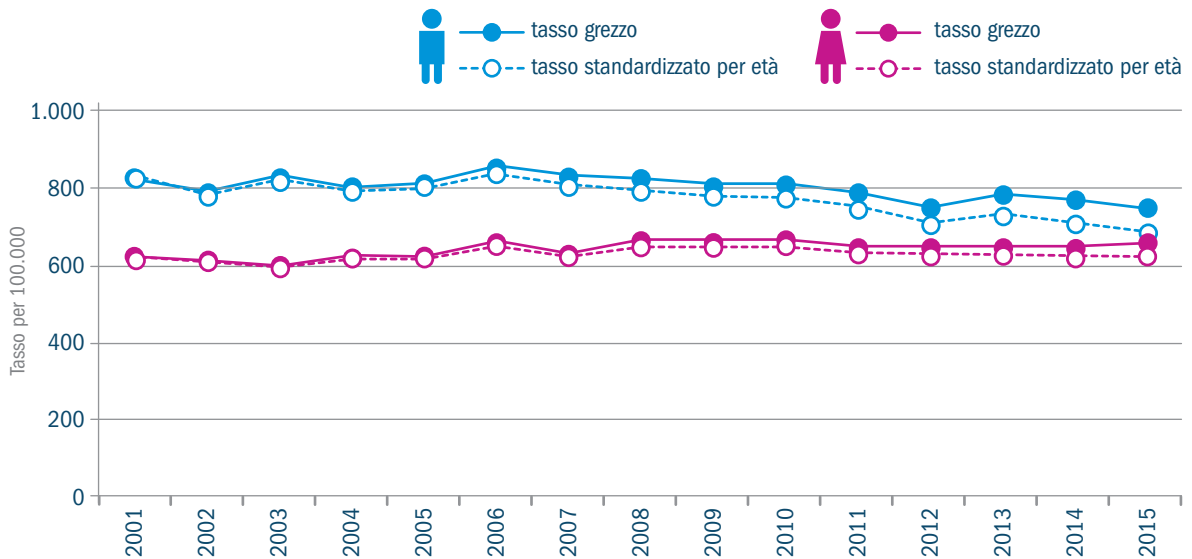
Figura 1. Tassi età-specifici (per 100.000) di incidenza per sesso. Tutti i tumori (esclusi i tumori non melanomatosi della cute). Romagna 2011-2015



L'invecchiamento, determinando un aumento della quota della popolazione nell'età più avanzata, fa sì che il numero di nuovi casi aumenti, proprio in virtù dell'età.

Questo effetto è ben descritto nella **Figura 2** dove i tassi d'incidenza medi 2001-2015 del RTRo sono presentati nel tempo sia come tassi grezzi, ovvero come numero di casi rispetto alla popolazione nella quale sono stati diagnosticati, che come tassi standardizzati per età. Il significato della standardizzazione è eliminare nei confronti degli andamenti nel tempo (o fra popolazioni) il ruolo di una diversa composizione per età. Nello specifico, nella Figura 2 i tassi sono stati anche calcolati (tassi standardizzati) assumendo che la struttura per età della popolazione fosse rimasta la stessa del 2001 (anno nel quale tassi grezzi e standardizzati coincidono).

Figura 2. Trend di incidenza per tutti i tumori (esclusi i tumori non melanomatosi della cute), tassi grezzi e standardizzati (popolazione RTRo 2001), maschi e femmine. Romagna 2001-2015



I tassi standardizzati per età permettono di rispondere alla domanda: come sarebbe stata l'incidenza dei tumori se la struttura della popolazione fosse rimasta quella del 2001? Quindi mantenendo la struttura costante ciò che si vede non può essere imputato all'invecchiamento e il confronto non è, come si dice, distorto dall'età.

L'immagine che se ne ricava, in accordo con il dato nazionale [4] è che l'incidenza dei tumori in Romagna si è ridotta tra gli uomini, più di quello che appare, mentre è sostanzialmente stabile tra le donne. Tra queste per effetto del concomitante invecchiamento il numero di casi che ogni anno viene diagnosticato è in crescita.

Entrambi gli indicatori sono utili, il tasso standardizzato permette confronti non distorti mentre il tasso grezzo misura il carico diagnostico e di primo trattamento richiesto dalla popolazione residente alle strutture sanitarie. L'invecchiamento della popolazione comporta maggiori richieste per i servizi oncologici.

Infatti, l'effetto dell'invecchiamento, ora descritto per i tumori, è presente per tutte le patologie cronicodegenerative che tendono a svilupparsi e ad aggravarsi nel corso della vita.

Quindi non solo il sistema sanitario deve attrezzarsi per rispondere a una domanda crescente proveniente dalla popolazione più anziana, ma sarà una domanda complessa, di pazienti con più patologie (comorbidità) che renderanno impegnativa la scelta del miglior trattamento, in un bilancio costi-benefici che coinvolgerà la sempre più necessaria équipe multidisciplinare che dovrà avere competenze non solo oncologiche ma adeguate a rispondere ad un paziente anziano e complesso.

Inoltre i pazienti anziani e soprattutto molto anziani, nonostante rappresentino una parte rilevante dell'utenza oncologica, non sono solitamente inclusi negli studi che valutano i nuovi trattamenti (trial clinici randomizzati). Per questo l'efficacia e la sicurezza dei nuovi farmaci commercializzati non è completamente nota per i pazienti nella fasce più avanzate d'età [5].

Un altro aspetto da considerare valutando i dati del RTRo è che nelle età più avanzate anche la completezza della registrazione può non essere ottimale perché legata a una possibile minore aggressività diagnostica (ad esempio, biopsia o ricovero) proprio per l'avanzata età e/o per la presenza di altre importanti patologie [6].

Le proiezioni per il futuro indicano che il fenomeno dell'invecchiamento è destinato a continuare. I dati ISTAT indicano un'età media della popolazione nel 2019 pari a 45,4 anni e fra 20 anni (2039) pari a 48,9 anni.

Contemporaneamente aumenterà la quota dei soggetti di età 65+ anni da 22,7% al 31,6% del totale e i soggetti di 85+ anni da 3,6% a 5,3% [7].

La sfida per la sostenibilità del sistema socio-sanitario futuro è quella di puntare ad un invecchiamento in salute (healthy ageing) investendo decisamente sulla prevenzione: indirizzando verso gli stili di vita salutari (dieta, attività fisica, controllo del peso corporeo, ecc.) ed eliminando le esposizioni rischiose (alcool, fumo, ecc.). Molte forme tumorali possono essere prevenute seguendo le semplici indicazioni contenute nel Codice europeo contro il cancro promosso dall'International Agency for Research on Cancer (IARC) e condiviso dal Ministero della Salute [8].

Le azioni del Codice sono particolarmente preziose perché molti dei fattori causali e protettivi per i tumori agiscono anche nell'eziologia di altre patologie cronico-degenerative (ad esempio malattie cardiocircolatorie, diabete, ecc.).

La prevenzione primaria, e nel caso dei tumori anche secondaria, appare non solo come la soluzione più efficace per contrastare un aumento del carico di patologia oncologica e non nel futuro, ma anche per mantenere sostenibile, per il Sistema sanitario, la possibilità di offrire le migliori cure a coloro che si ammalano.

Riferimenti bibliografici

1. https://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/life_tables/situation_trends/en/
2. <http://apps.who.int/gho/data/view.main.60820?lang=en>
3. <https://www.istat.it/it/archivio/224393>
4. AIRTUM, AIOM. *I numeri del cancro in Italia 2018*. Intermedia editore, Brescia, 2018.
5. Shenoy P, Harugeri A. *Elderly patients' participation in clinical trials*. Perspectives in Clinical Research. 2015;6(4):184-189.
6. Pedersen J.K., Engholm G., Skytthe A., et al. *Cancer and aging: Epidemiology and methodological challenges*. Acta Oncol. 2016;55 Suppl 1:7-12.
7. <http://www.demo.istat.it/previsioni2017/index.php?lingua=ita>
8. http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=1779

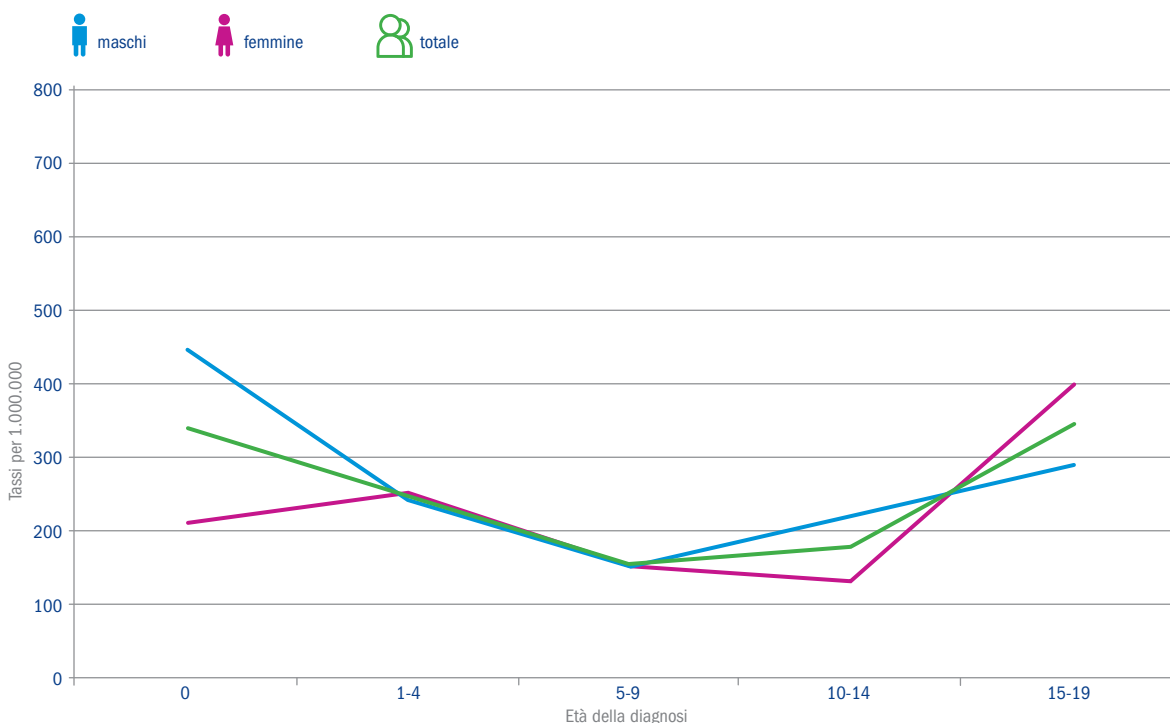
I tumori dei bambini e degli adolescenti

di EMANUELE CROCETTI

I tumori che insorgono nell'infanzia (0-14 anni) si differenziano per specifiche peculiarità da quelli dell'adulto. Questo ha portato alla definizione di una classificazione specifica: la Classificazione Internazionale per i tumori infantili, ICC3, che nella 3° versione (ICCC-3), attualmente in uso, è applicata anche ai tumori degli adolescenti (15-19 anni). La ICC3 divide i tumori in XII classi e in 47 sottogruppi.

La **Figura 1** mostra come l'incidenza vari nelle diverse età analizzate in questo capitolo, con tassi più alti, soprattutto tra i maschi, a 0 anni, con una leggera riduzione fino all'inizio dell'adolescenza quando i tassi d'incidenza risalgono [1]. Da notare che in queste fasce d'età i tumori sono molto meno frequenti rispetto all'età adulta e la loro frequenza è espressa per milione di bambini/anno.

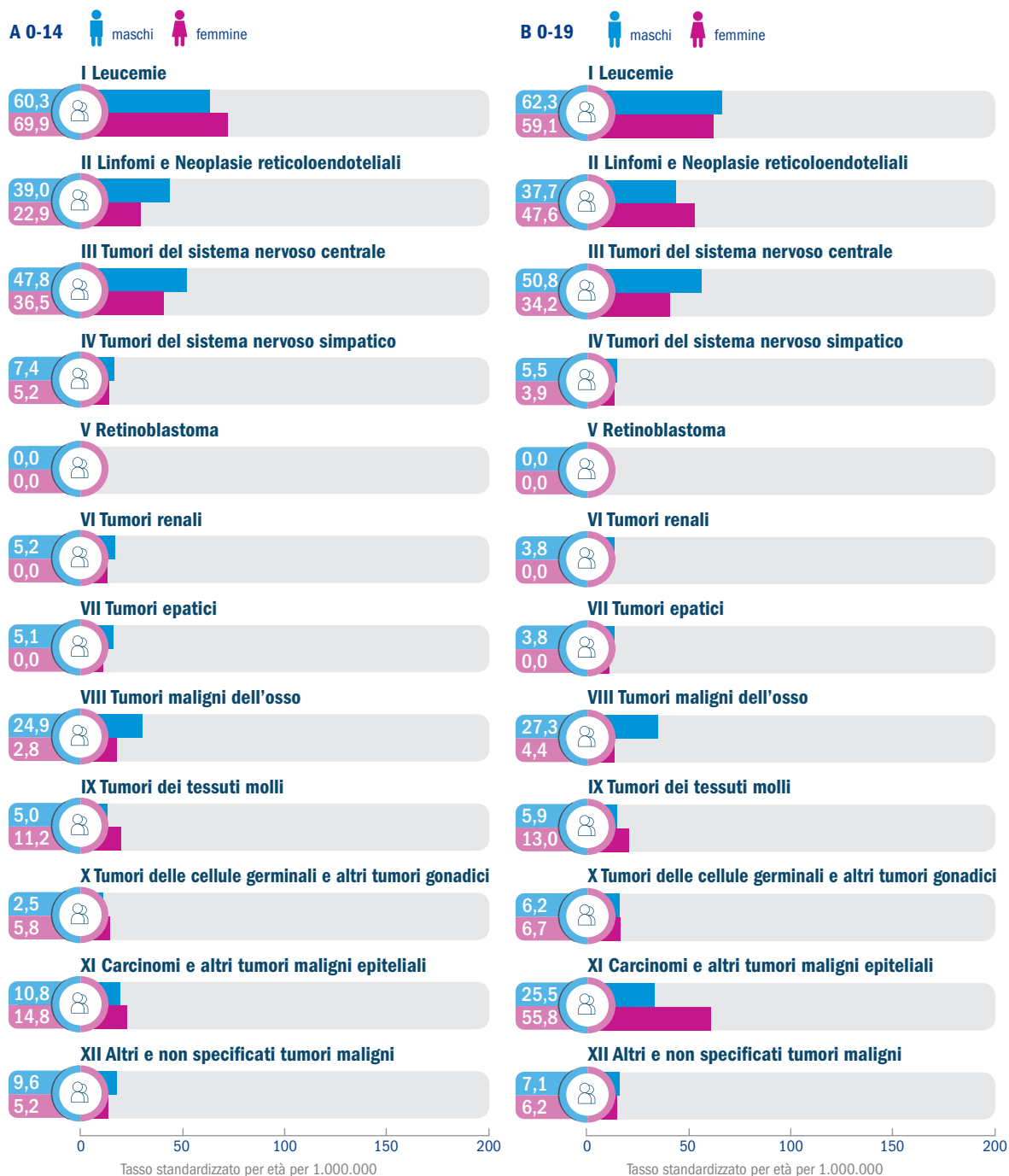
Figura 1. Tassi di incidenza età-specifici (per 1.000.000) per sesso. Tutti i tumori maligni e i non maligni del sistema nervoso centrale (SNC). Romagna 2011-2015



Tra i bambini (**Figura 2a**), i tumori più frequenti sono le leucemie (Gruppo I: 60,3 casi per 1.000.000 bambini e 69,9 bambine), seguono i tumori del Sistema Nervoso Centrale (SNC) (Gruppo III: 47,8 bambini e 36,5 bambine per 1.000.000) e i linfomi (Gruppo II: 39 e 22,9 per 1.000.000, rispettivamente).

Considerando complessivamente bambini e adolescenti insieme, 0-19 anni (**Figura 2b**), nel periodo 2011-2015 in Romagna le neoplasie più frequentemente diagnosticate sono state le Leucemie (Gruppo I, 62,3 per 1.000.000 fra i ragazzi e 59,1 fra le ragazze), seguite dai Carcinomi fra le ragazze (55,8) e dai tumori del SNC fra i ragazzi (50,8); al terzo posto i Linfomi in entrambi i sessi: con 37,7 e 47,6 casi ogni 1.000.000 (ragazzi/e).

Figura 2. Tassi standardizzati per età (per 1.000.000) di incidenza per sede e sesso. Tutti i tumori maligni e non maligni del sistema nervoso centrale, A) Età 0-14 anni; B) Età 0-19 anni. Romagna 2011-2015

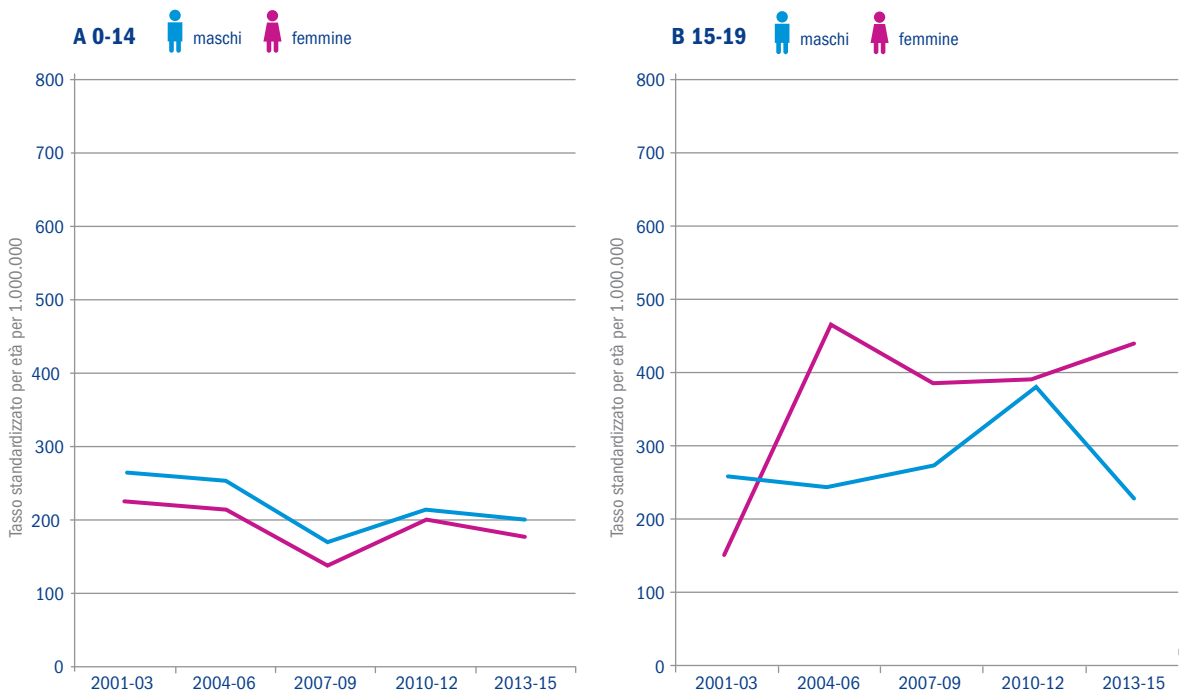


In Italia, i dati della rete dei Registri Tumori AIRTUM avevano segnalato, per i casi incidenti nel periodo 1985-2002 un trend in crescita per le nuove diagnosi dei tumori, sia nel loro complesso sia per le principali sedi tumorali [2]. In anni più recenti questa crescita si è poi stabilizzata, o è in riduzione [1, 3].

Per quanto riguarda la Romagna (**Figura 3a**), nel periodo 2001-2003 e 2013-2015, l'incidenza nei bambini ha mostrato un andamento in lieve riduzione sia tra i maschi, che hanno valori leggermente superiori, che tra le femmine.

Tra gli adolescenti (**Figura 3b**) l'andamento è meno definito e per le numerosità in gioco, i valori possono cambiare anche molto da un periodo all'altro. Anche a livello nazionale l'andamento appare in riduzione fra i ragazzi mentre è in crescita fra le ragazze [1].

Figura 3. Tassi di incidenza standardizzati per età (per 1.000.000) per sesso e triennio. Tutti i tumori maligni e i non maligni del sistema nervoso centrale (SNC). A) Età 0-14 anni; B) Età 15-19 anni. Romagna 2001-2015



In Italia, la sopravvivenza dei tumori infantili (0-14 anni), valutata a livello di popolazione, anche con il contributo del Registro Tumori della Romagna (RTRo), ha mostrato, in media, un significativo miglioramento nel corso del tempo e una omogeneità geografica che ancora manca tra gli adulti [1]. Tra gli adolescenti, tra i quali compaiono tumori tipicamente infantili ma anche tumori propri dell'età adulta, la sopravvivenza è, in media (considerando il case-mix della patologia) superiore a quella dei bambini. Anche tra loro si è osservato un miglioramento nel corso del tempo.

Il graduale miglioramento della sopravvivenza dei pazienti oncologici infantili e adolescenziali fa sì che col tempo aumenti nella popolazione la quota di cittadini che hanno avuto questa esperienza. L'Associazione Italiana dei Registri Tumori (AIRTUM) ha stimato che nel 2016 vi fossero 50.000 italiane e italiani che avevano avuto un tumore infantile. Si tratta di una popolazione particolare con possibili problemi relativi alla qualità della vita e a bisogni specifici, anche di follow-up clinico, legati alle motivazioni che hanno causato l'insorgenza del tumore infantile e ai trattamenti ai quali sono stati sottoposti.

I tumori infantili appartengono alle malattie rare, condividendo con queste tutti i problemi legati alla loro ridotta numerosità: ritardi nella diagnosi, mancanza di competenza specifica e ridotti investimenti sulla ricerca di nuove terapie. Per i tumori infantili appare quindi essenziale l'accesso a centri di alta specializzazione nei quali

possono essere applicati i protocolli diagnostici e terapeutici più appropriati. In Italia esiste la rete dell'Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP) [4], con centri aderenti in tutte le regioni italiane più grandi, comprese varie istituzioni dell'Emilia-Romagna. L'estensione dell'età pediatrica all'adolescenza ha gradualmente permesso che anche i ragazzi e le ragazze di quest'età intermedia fra l'infanzia e l'età adulta siano sempre più indirizzati e trattati in centri pediatrici di alta specialità [1]. Un miglioramento ancora necessario è quello d'incrementare la conoscenza specifica sugli effetti dei trattamenti su questa età. Ciò può essere raggiunto con una sempre maggiore inclusione di adolescenti nei trial clinici [5].

I tumori infantili e adolescenziali rappresentano una sfida complessa per il Sistema sanitario che non si esaurisce in un'efficiente presa in carico. Infatti si tratta di pazienti che, come accennato, presentano bisogni specifici, ad esempio quello della preservazione della fertilità che può essere compromessa dalle cure necessarie od anche il supporto psicologico sia per loro che per le famiglie. La cura si deve quindi estendere oltre il necessario atto terapeutico con un accompagnamento che deve proseguire per molti decenni, sia sul piano del follow-up clinico sia per assicurare il loro pieno inserimento nella vita della comunità.

Riferimenti bibliografici

1. AIRTUM Working Group; CCM; AIEOP Working Group. *I tumori in Italia, rapporto 2012: I tumori dei bambini e degli adolescenti*. Epidemiol Prev. 2013 Gen-Feb;37(1 Suppl 1):1-225.
2. AIRTUM Working Group. *I tumori in Italia-rapporto 2008: Tumori infantili: incidenza, sopravvivenza, andamenti temporali*. Epidemiol Prev. 2008 Mar-Apr; 32(2 Suppl 2): 1-112.
3. Crocetti E., Buzzoni C.; AIRTUM Working. Group *I numeri dell'AIRTUM - Tumori infantili: dopo il picco del Duemila l'incidenza pare stabilizzarsi*. Epidemiol Prev 2010 Gen-Apr; 34(1-2): 4.
4. <https://www.aieop.org/web/>
5. Bleyer A., Budd T., Montello M. *Adolescents and young adults with cancer: the scope of the problem and criticality of clinical trials*. Cancer. 2006 Oct 1;107(7 Suppl):1645-55.

Gli screening oncologici in Romagna

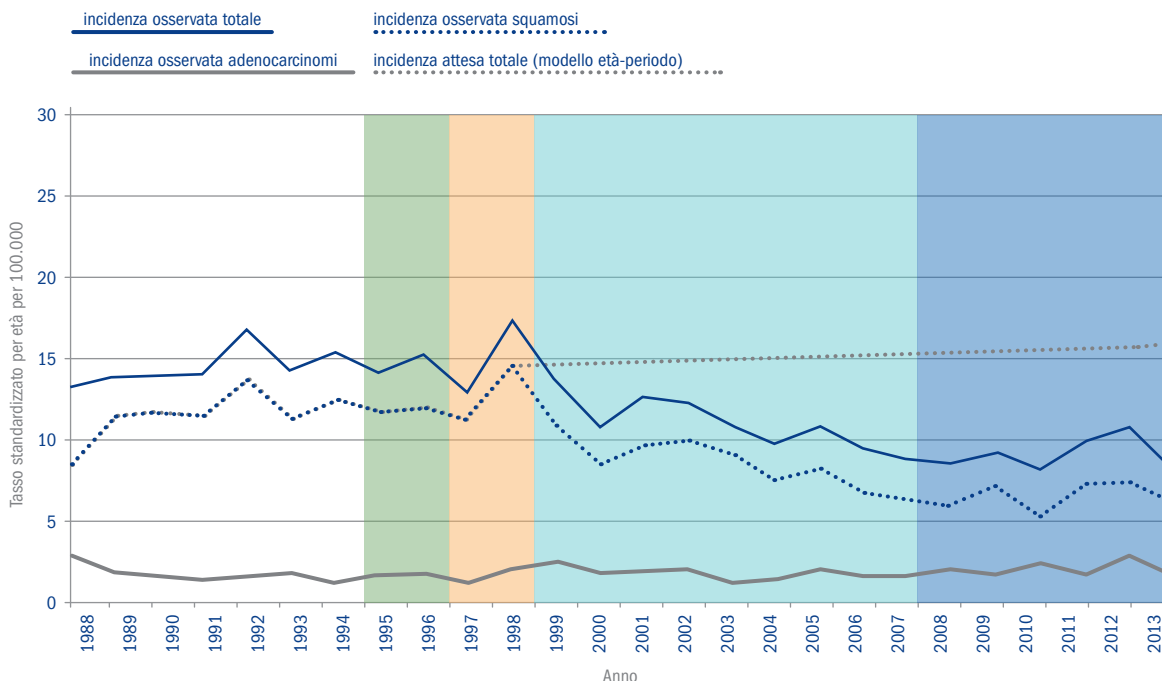
di FABIO FALCINI

In Romagna, come nel resto della Regione Emilia-Romagna, sono attivi tre programmi di screening oncologici per la prevenzione e la diagnosi precoce dei tumori della cervice, della mammella, e del colon-retto. I programmi di screening si caratterizzano per la creazione di un percorso diagnostico-terapeutico integrato, totalmente gratuito, che accompagna la persona dall'effettuazione del test di screening fino agli eventuali approfondimenti e, se necessario, ai successivi trattamenti e al follow-up.

Per valutare l'efficacia dei programmi di screening, sono stati istituiti i Registri di patologia regionali che archiviano tutti i casi incidenti di tumore della cervice, della mammella, e del colon-retto nella popolazione residente. La gestione di questi Registri è affidata, per conto della Regione Emilia-Romagna, al Registro Tumori della Romagna (RTRo). Negli ultimi anni, i dati raccolti sono stati usati per condurre alcuni importanti studi. Essi hanno mostrato con grande chiarezza gli effetti dei tre programmi di screening sull'incidenza delle malattie-bersaglio.

L'impatto del programma di screening cervicale è stato valutato analizzando i dati di incidenza in Emilia-Romagna nel periodo 1988-2013 [1]. Il programma è stato introdotto in regione nel 1998, ed è rivolto alle donne di 25-64 anni d'età (circa 1.200.000 nel 2018). Prima dell'introduzione dello screening, l'incidenza di cancro cervicale era sostanzialmente stabile dal 1988, come lo era nel resto d'Italia. In corrispondenza dell'anno di introduzione dello screening, essa ha raggiunto un picco. In seguito, essa è diminuita ininterrottamente fino al 2007, per poi stabilizzarsi nell'ultimo periodo. Per misurare le dimensioni di questa riduzione d'incidenza, i tassi d'incidenza registrati nelle donne di 25-64 anni d'età dall'introduzione dello screening in poi, cioè nel periodo 1998-2013, sono stati confrontati con i tassi attesi in assenza di screening. Questi sono stati stimati, per ragioni di sicurezza, con due diversi metodi: un modello log-lineare e un modello età-periodo, dove l'effetto del periodo, interamente attribuibile allo screening, è stato assunto costante. Le stime sono state entrambe validate dall'incidenza dell'adenocarcinoma cervicale, un sottotipo più raro del comune carcinoma squamoso e difficilmente suscettibile di una diagnosi di screening. Le due serie di tassi attesi stimate erano molto simili tra loro e le loro curve erano stabili. In più, esse erano parallele all'incidenza dell'adenocarcinoma, a sua volta stabile. Il confronto tra l'incidenza osservata e incidenza attesa ha permesso di stimare che la riduzione attribuibile allo screening è stata del 40% circa dopo 10 anni pieni di attività (**Figura 1**). In conclusione, vi è stata una correlazione temporale perfetta tra l'introduzione del programma di screening e l'inizio di una tendenza decrescente dell'incidenza del cancro della cervice che, in quel momento, era stabile. In assenza di screening, secondo lo studio, l'incidenza sarebbe rimasta stabile. La validità di questa stima è confermata dalla stabilità dell'incidenza dell'adenocarcinoma. Lo studio ha permesso di calcolare che il numero annuo di cancri cervicali prevenuti dal programma di screening nella Regione Emilia-Romagna varia da 35 a 75. Tra il 1998 e il 2013, il numero totale di cancri cervicali prevenuti in Emilia-Romagna è stato 687.

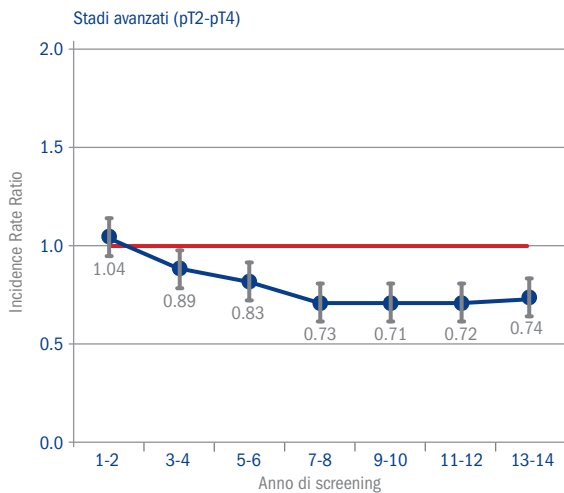
Figura 1. Tassi di incidenza standardizzati per età (popolazione standard Europa) di cancro cervicale per 100.000 donne di età 25-64 anni. Regione Emilia-Romagna 1988-2013



L'importanza di questo studio consiste nel fatto che esso non ha precedenti in Italia e in gran parte dei Paesi Europei. Studi simili sono stati condotti solo nei Paesi nordici e nel Regno Unito.

Per quanto riguarda lo screening mammografico, una riduzione dell'incidenza dei tumori della mammella in stadio avanzato, alcuni anni dopo l'introduzione di un programma di screening organizzato, è un indicatore precoce di una riduzione della mortalità specifica. Uno studio del progetto IMPATTO [2] ha valutato gli effetti dei programmi avviati in 6 regioni dell'Italia Centro-Settentrionale, tra cui l'Emilia-Romagna, intorno alla seconda metà degli anni '90. Sono stati considerati tumori in stadio avanzato i tumori pT2-4. È stata studiata la popolazione femminile di 55-74 anni. Quando fu eseguito, nel 2013, lo studio aveva a disposizione i dati d'incidenza dei primi 8 anni dei programmi di screening mammografico. Successivamente, il Registro del cancro della mammella della regione Emilia-Romagna ha condotto un'analisi basata sullo stesso disegno e sugli stessi metodi dello studio nazionale ma limitato alla popolazione regionale. Lo studio regionale, tuttavia, disponeva di 14 anni di osservazione. Sono stati calcolati i rapporti tra i tassi d'incidenza età-standardizzati osservati e attesi (pre-screening) per biennio di screening. L'incidenza dei tumori in stadio pT2-pT4 (5663 durante i 14 anni di osservazione) ha iniziato a diminuire nel 3°-4° anno di screening e ha continuato a diminuire fino al 7°-8° anno. In seguito, esso si è stabilizzato con una riduzione di circa il 30% fino al 14° anno di osservazione (**Figura 2**). Fino al 7°-8° anno, i risultati confermano quelli dello studio nazionale [2]. Il pattern temporale delle variazioni osservate (inizio della riduzione al 3°-4° e stabilizzazione dopo il 7°-8° anno) è sovrapponibile a quello osservato per i tumori in stadio II+ dopo l'introduzione dello screening organizzato in Svezia [3] ed è molto simile a quello riportato nel trial delle due Contee, dove l'incidenza dei tumori in stadio II+ cominciò a diminuire nel 3° anno di screening e continuò a farlo fino al 6° [4]. L'ampiezza della riduzione osservata nel nostro studio è intermedia tra quelle riportate in Svezia (0,75) e nel trial delle Due Contee (0,70). Queste analogie quali-quantitative rafforzano il nesso di causalità tra l'introduzione del programma di screening organizzato in Emilia-Romagna e la riduzione dell'incidenza dei tumori della mammella in stadio pT2-4.

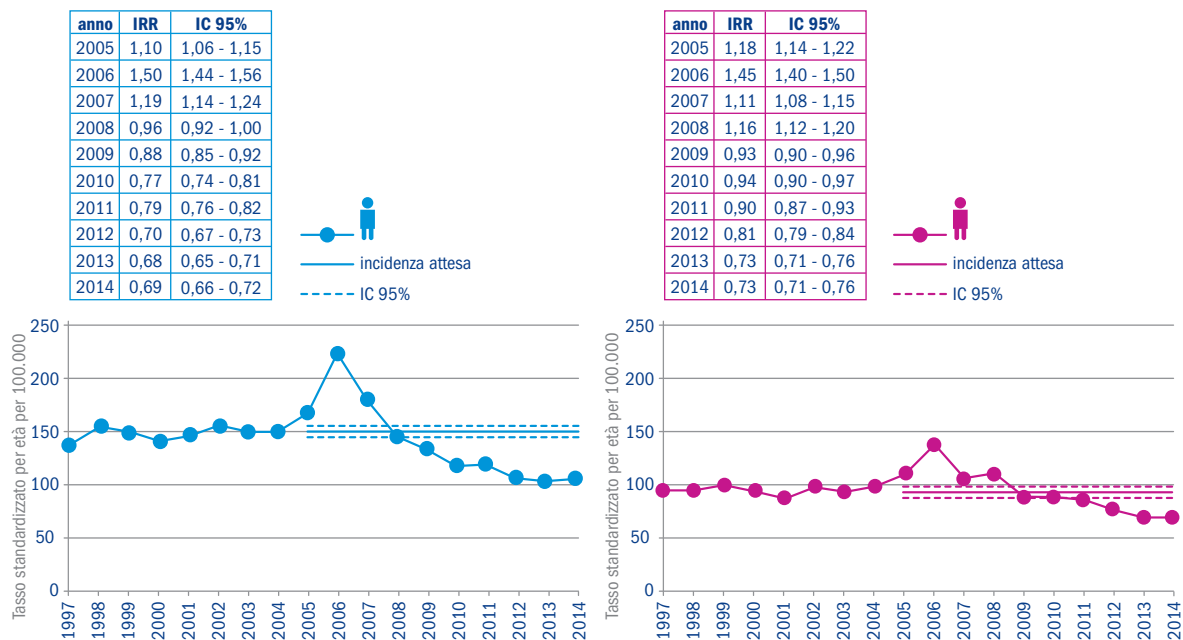
Figura 2. Incidence rate ratio con intervalli di confidenza al 95% tra tassi di incidenza standardizzati per età (popolazione standard Europa) osservati e attesi di tumore della mammella per biennio di screening (età 55-74 anni). Regione Emilia-Romagna 1997-2012



pre-screening (1997-2004) e i tassi attesi in assenza di screening (2005-2014) erano stabili. I tassi di incidenza sono aumentati nel 2005, hanno raggiunto il picco nel 2006 (primo anno completo di screening), sono diminuiti significativamente al di sotto dell'atteso nel 2009, hanno continuato a diminuire fino al 2013 (ottavo anno) e si sono apparentemente stabilizzati nel 2014 (**Figura 3**). In Emilia-Romagna, dopo 9 anni completi di screening, si è raggiunta una riduzione del 29% dei tassi di incidenza annuali di CCR. Il numero annuo di cancro colo-rettali prevenuti ogni anno è attorno a 190 tra gli uomini e 110 tra le donne.

In Emilia-Romagna è attivo dal 2005 anche un programma di screening organizzato per il tumore del colon-retto, con test immunologico fecale (FIT). A livello internazionale, i dati a supporto dell'efficacia dello screening colo-rettale nella riduzione dell'incidenza del carcinoma del colon-retto sono scarsi. Per valutare l'impatto del programma di screening FIT biennale nella Regione Emilia-Romagna, è stata condotta un'analisi simile a quella eseguita per lo screening cervicale [1]. La popolazione target comprendeva circa un milione di persone di entrambi i sessi, di età compresa tra 50 e 69 anni. Il tasso di partecipazione allo screening negli anni dello studio era del 52%. Lo studio si è basato su circa 19.300 casi di tumore colo-rettale. Ogni tasso medio annuo, standardizzato per età, osservato dal 2005 al 2014 è stato confrontato con ciascun tasso annuale atteso in assenza di screening. I tassi attesi sono stati stimati con un approccio età-periodo-coorte. Per entrambi i sessi, i tassi osservati nel periodo

Figura 3. Incidence rate ratio con intervalli di confidenza al 95% tra tassi di incidenza standardizzati per età (popolazione standard Europa) osservati e attesi di tumore del colon-retto per anno di diagnosi e sesso (età 50-69 anni). Regione Emilia-Romagna 1997-2014



Riferimenti bibliografici

1. Bucchi L., Baldacchini F., Mancini S., et al. Int J Cancer. 2019;144(5):1017-1026.
2. Foca F., Mancini S., Bucchi L., et al. Cancer 2013;119:2022-8.
3. Swedish Organised Service screening Evaluation Group. Cancer 2007;109:2205-12.
4. Tabár L., Yen A.M., Wu W.Y., et al. Breast J 2015;21:13-20.



SCHEDE SPECIFICHE PER TUMORE

GUIDA ALLA LETTURA DELLE SCHEDE TUMORALI

Tumore del colon-retto **FEMMINE**

Tabella 1. Incidenza e mortalità.
Periodo 2011-2015

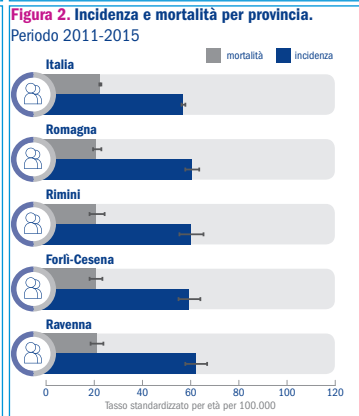
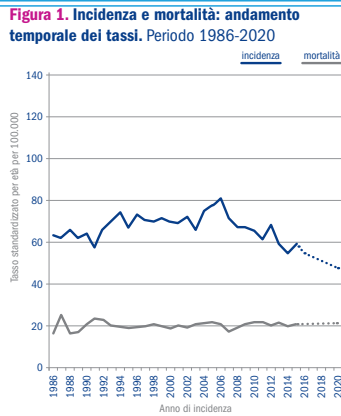
	Incidenza	Mortalità
Numero casi/anno	438	167
% sul totale dei tumori	11,9	11,6
Numero casi totali	2.192	833
Tasso grezzo (per 100.000)	76,9	29,2
Tasso standardizzato (per 100.000)	60,4	20,6

Tabella 2. Prevalenza al 01.01.2016

Anni di prevalenza	0-5	0-10	0-20
Numero casi	1.422	2.589	3.889
% sul totale dei tumori	11,5	12,3	12,5
Proporzione (per 100.000)	249,5	454,3	682,2

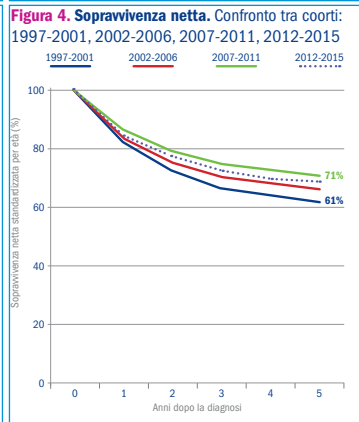
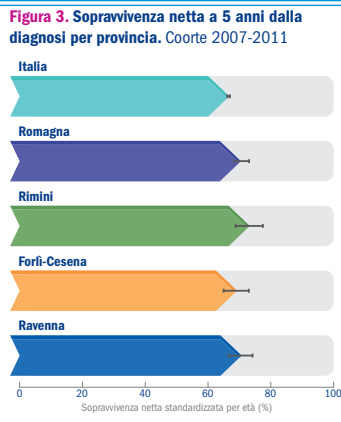
Dati analitici del tumore

Prevalenza del tumore



Andamenti temporali e previsione dei tassi di incidenza e mortalità

Confronto incidenza e mortalità per territorio



Confronto sopravvivenza per territorio

Sopravvivenza per periodo di diagnosi

Tabella 1. Contiene i dati di sintesi del tumore, in termini di nuovi casi (incidenza) e decessi per quella causa (mortalità)

Numero di nuovi casi ogni anno (media sul periodo 2011-2015)

Tabella 1. Incidenza e mortalità.
Periodo 2011-2015

	Incidenza	Mortalità
Numero casi/anno	438	167
% sul totale dei tumori	11,9	11,6
Numero casi totali	2.192	833
Tasso grezzo (per 100.000)	76,9	29,2
Tasso standardizzato (per 100.000)	60,4	20,6

Tasso standardizzato per età
da utilizzarsi sempre per i confronti perché aggiustato per l'effetto di invecchiamento della popolazione. Lo standard utilizzato è Europa 2013

Decessi
per lo specifico tumore ogni anno (media sul periodo 2011-2015)

Tabella 2. Riporta la prevalenza del tumore, cioè il numero di pazienti che hanno avuto una diagnosi di tumore nel passato e che sono ancora viventi.

Si tratta di una prevalenza di durata limitata alla diagnosi, perciò si riporta il numero di casi viventi con una diagnosi avvenuta negli ultimi 5, 10, 20 anni.

Tabella 2. Prevalenza al 01.01.2016

Anni di prevalenza	0-5	0-10	0-20
Numero casi	1.422	2.589	3.889
% sul totale dei tumori	11,5	12,3	12,5
Proporzione (per 100.000)	249,5	454,3	682,2

Numero casi prevalenti
numero pazienti viventi con una diagnosi avvenuta negli ultimi 5, 10 e 15 anni

Proporzione di prevalenza
indica la proporzione di questi pazienti sulla popolazione residente (su 100.000)

Percentuale
rispetto al totale dei pazienti con diagnosi avvenuta negli ultimi 5, 10, 20 anni

Figura 1. Mostra l'andamento dell'incidenza e mortalità in tutti gli anni di attività del Registro, a partire dal suo avvio nel 1986. Ad oggi, l'ultimo anno disponibile è il 2015, gli anni successivi fino al 2020 sono stati stimati. Si riportano in figura i tassi standardizzati per età perché si tratta di una misura "aggiustata" per l'effetto dell'invecchiamento della popolazione e quindi adatta per confronti temporali, la struttura per età della popolazione, infatti, si modifica.

Figura 1. Incidenza e mortalità: andamento temporale dei tassi. Periodo 1986-2020

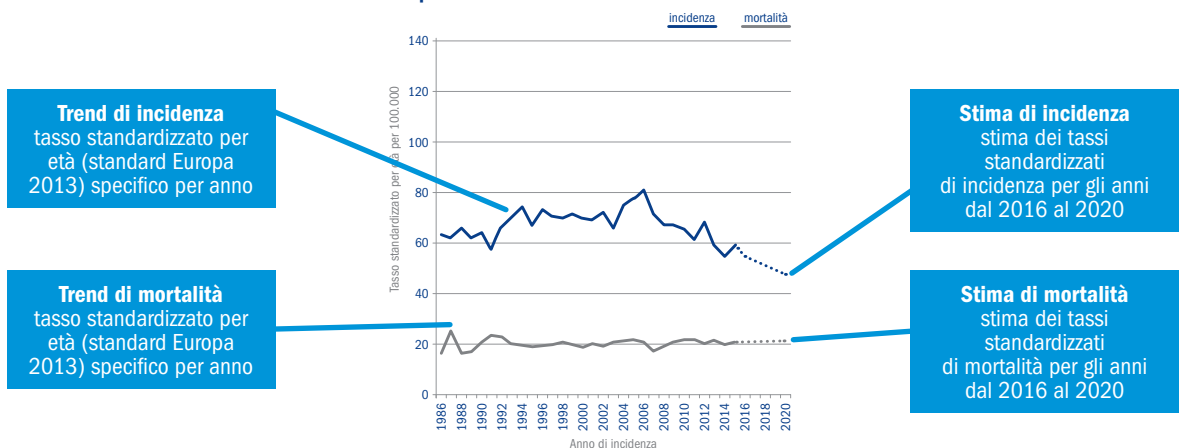


Figura 2. In questo grafico si riportano i tassi standardizzati (standard Europa 2013) di incidenza e mortalità per il territorio nazionale (pool AIRTUM), l'intera Romagna e per le singole province nell'ultimo quinquennio disponibile, 2011-2015. Le barre orizzontali, poste alla fine di ogni serie di dati (i tassi), indicano la variabilità del singolo dato. È possibile confrontare le diverse aree geografiche valutando la sovrapposizione delle barre: se sono completamente disgiunte è possibile concludere che i due dati differiscono in modo statisticamente significativo.

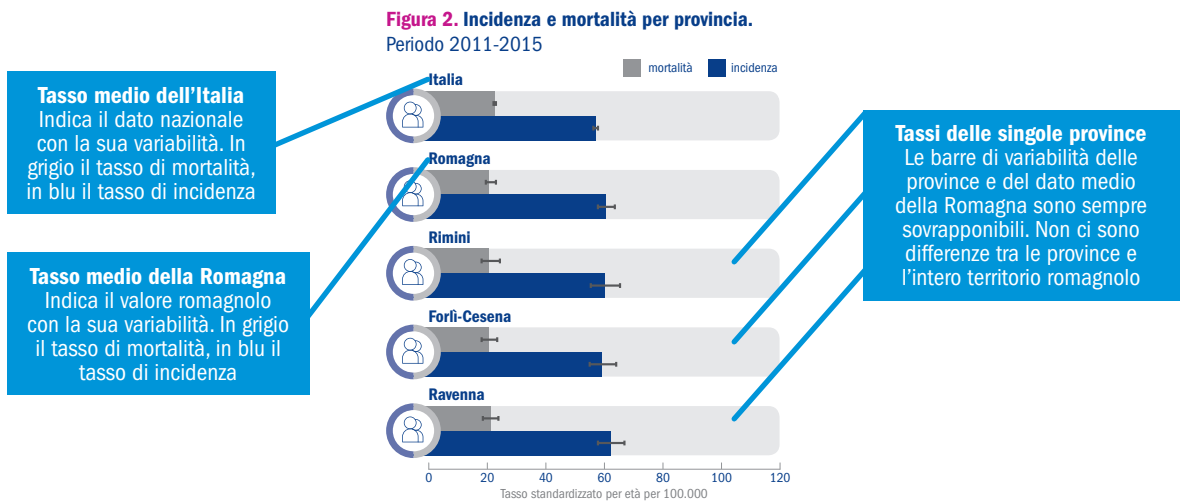


Figura 3. Questa figura mostra una misura della prognosi del tumore in termini di sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi per la coorte dei casi incidenti nel 2007-2011, con fine follow-up al 31.12.2016. La sopravvivenza netta indica la probabilità di sopravvivere dopo una diagnosi di tumore eliminando la distorsione derivante dalla possibilità di morire per altre cause. È presentata la sopravvivenza per il territorio nazionale (pool AIRTUM), quello romagnolo e per le tre province. Anche in questo caso, la non sovrapposizione delle barre orizzontali presuppone la presenza di differenze statisticamente significative nei dati di sopravvivenza. L'indicatore di sopravvivenza netta, così come i tassi di incidenza e mortalità, è standardizzato per età per permettere confronti geografici e temporali. Quando si confronta la sopravvivenza di due popolazioni diverse, è possibile che alcune differenze siano spiegate semplicemente da una diversa distribuzione per età: per questo motivo è presentata la sopravvivenza netta standardizzata per età, ovvero calcolata dando un peso standard alle varie classi di età all'incidenza.

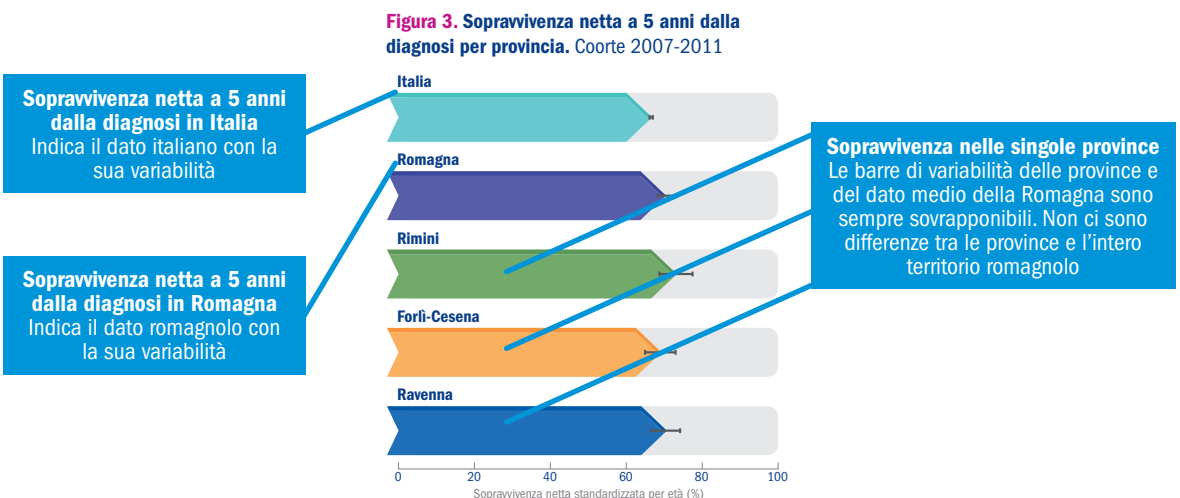
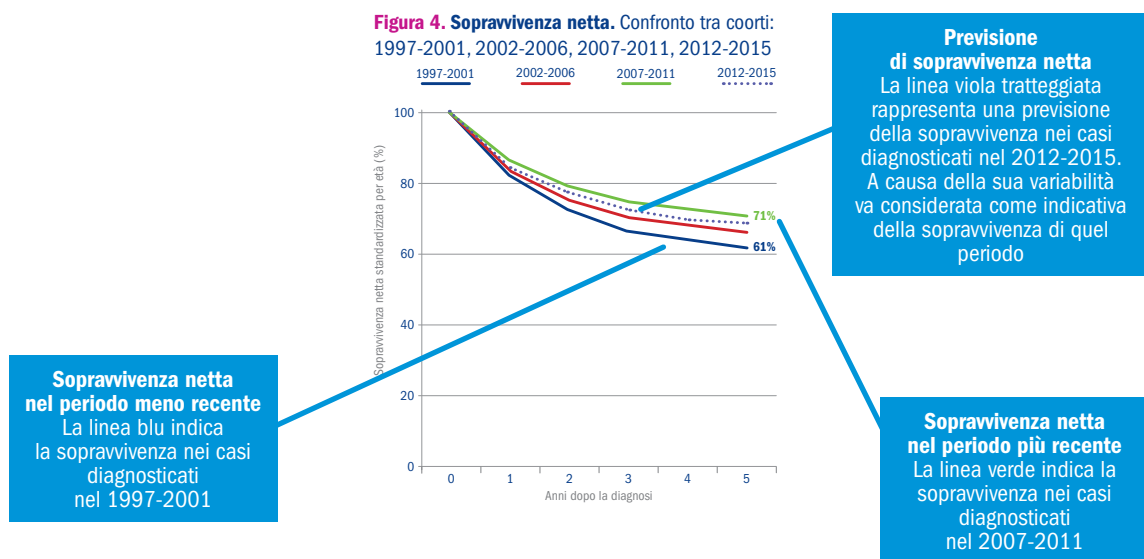


Figura 4. Quest'ultima figura rappresenta l'andamento nel tempo della sopravvivenza netta standardizzata per età, confrontando coorti di casi incidenti in diversi periodi. La sopravvivenza è rappresentata nei primi 5 anni dalla diagnosi. Si riporta il valore di sopravvivenza netta a 5 anni della coorte meno recente (1997-2001) e più recente (2007-2011), di cui si dispone del dato osservato. È mostrata anche una stima della proiezione futura della sopravvivenza (linea tratteggiata, coorte 2012-2015).



TUMORE DELLO STOMACO

MASCHI

Tabella 1. Incidenza e mortalità.

Periodo 2011-2015

	Incidenza	Mortalità
Numero casi/anno	221	145
% sul totale dei tumori	5,4	8,3
Numero casi totali	1.103	723
Tasso grezzo (per 100.000)	41,1	27,0
Tasso standardizzato (per 100.000)	39,0	25,5

Figura 1. Incidenza e mortalità: andamento temporale dei tassi. Periodo 1986-2020

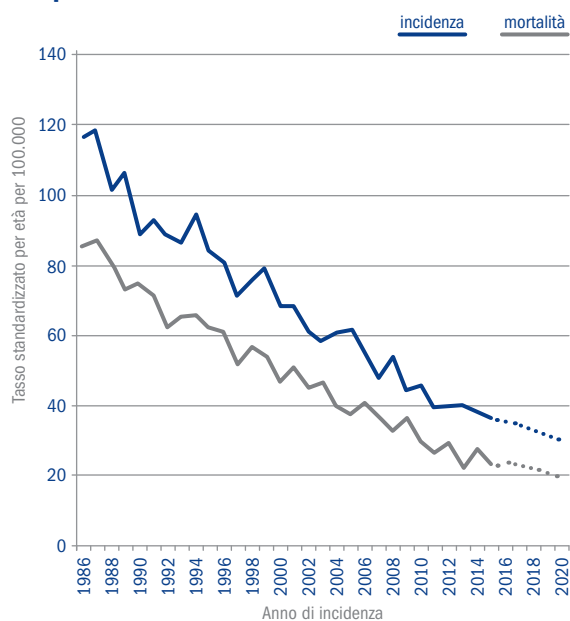


Figura 3. Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi per provincia. Coorte 2007-2011

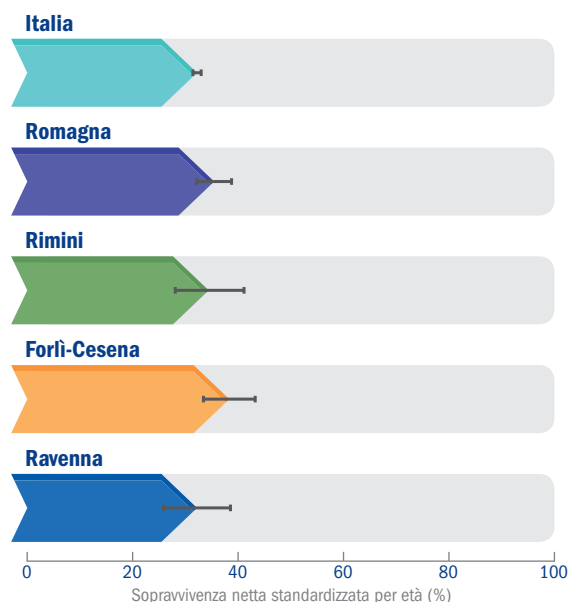


Tabella 2. Prevalenza al 01.01.2016

Anni di prevalenza	0-5	0-10	0-20
Numero casi	464	699	1.078
% sul totale dei tumori	3,8	3,4	3,8
Proporzione (per 100.000)	86,9	130,9	201,7

Figura 2. Incidenza e mortalità per provincia. Periodo 2011-2015

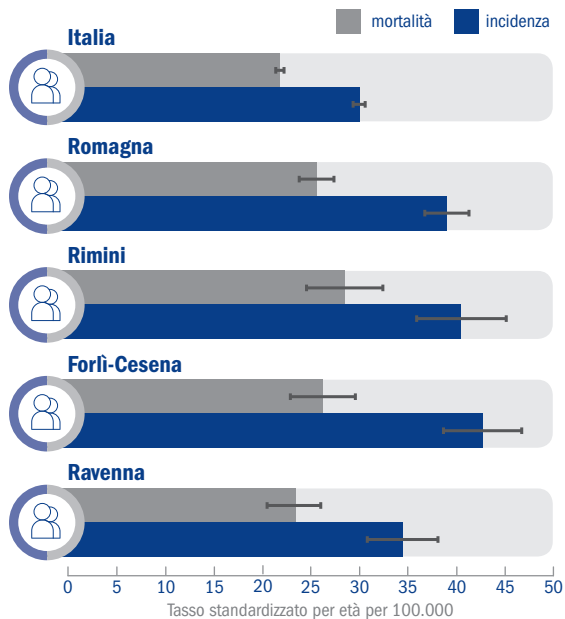


Figura 4. Sopravvivenza netta. Confronto tra coorti: 1997-2001, 2002-2006, 2007-2011, 2012-2015

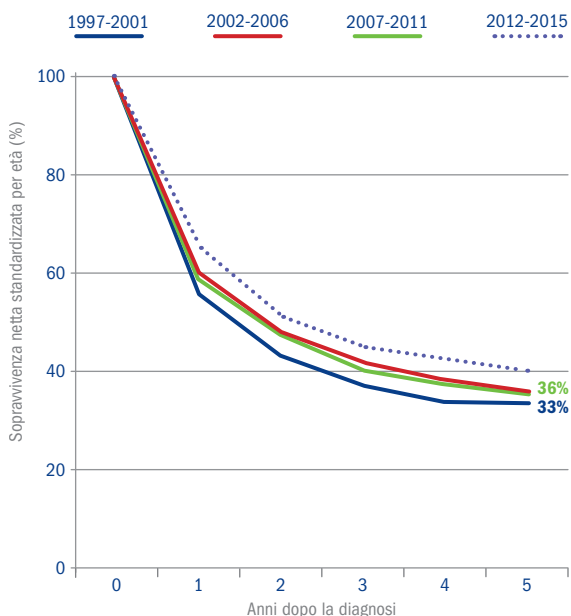


Tabella 1. Incidenza e mortalità.

Periodo 2011-2015

	Incidenza	Mortalità
Numero casi/anno	167	111
% sul totale dei tumori	4,5	7,7
Numero casi totali	833	555
Tasso grezzo (per 100.000)	29,2	19,5
Tasso standardizzato (per 100.000)	21,2	13,4

Figura 1. Incidenza e mortalità: andamento temporale dei tassi. Periodo 1986-2020

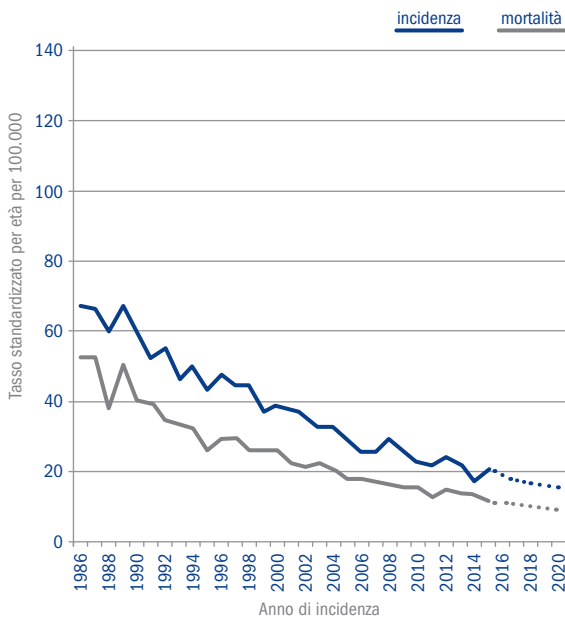


Figura 3. Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi per provincia. Coorte 2007-2011

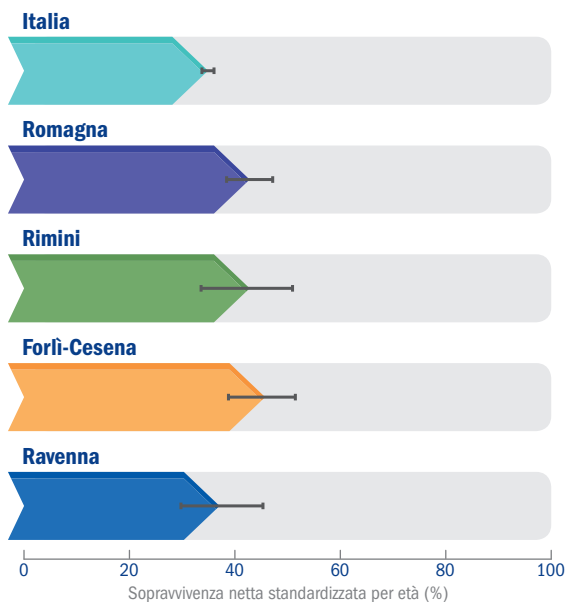


Tabella 2. Prevalenza al 01.01.2016

Anni di prevalenza	0-5	0-10	0-20
Numero casi	340	567	936
% sul totale dei tumori	2,7	2,7	3,0
Proporzione (per 100.000)	59,7	99,5	164,3

Figura 2. Incidenza e mortalità per provincia. Periodo 2011-2015

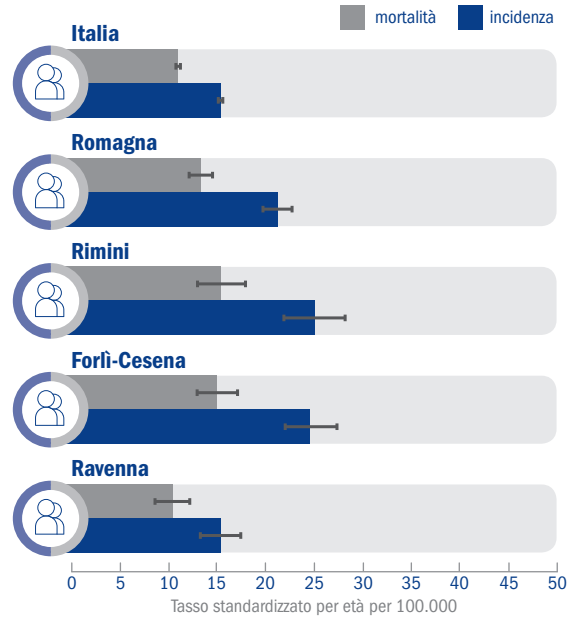
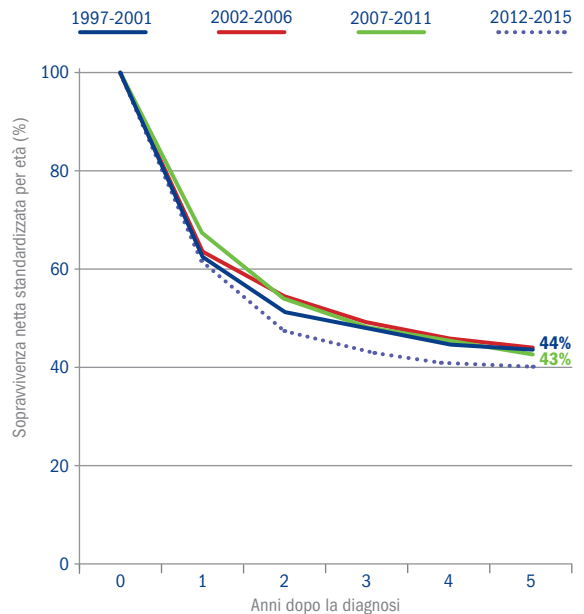


Figura 4. Sopravvivenza netta. Confronto tra coorti: 1997-2001, 2002-2006, 2007-2011, 2012-2015



Considerazioni epidemiologiche

di LAURO BUCCHI

Per la Romagna, una delle aree a più alto rischio del mondo occidentale, il cancro dello stomaco è stato un problema drammatico per decenni, probabilmente per secoli. La malattia resta ancora una dei tumori più frequenti ma, da quando disponiamo di dati, ha mostrato un imponente e incessante declino. La causa principale è stata il generale miglioramento delle condizioni socio-economiche, che ha abbattuto un complesso di fattori di rischio legati alla bassa qualità degli alimenti (composizione e conservazione) e delle abitazioni (scarsa igiene e sovraffollamento). Negli ultimi 30 anni, l'incidenza e la mortalità sono diminuite del 70% circa sia tra gli uomini sia tra le donne. I tassi d'incidenza restano più alti nel forlivese, nel cesenate e nel riminese, dove la malattia è stata storicamente concentrata nelle aree collinari e montane. Le differenze geografiche attuali, tuttavia, sono molto più contenute che in passato e sono ormai assenti da molte generazioni a questa parte. Le dimensioni del problema cancro dello stomaco hanno stimolato sia la ricerca, in particolare quella epidemiologica, sia l'investimento sanitario specifico, che ha alzato gli standard diagnostici e terapeutici. Una traccia di questi sforzi può essere trovata nei tassi di sopravvivenza, che sono più alti di quelli medi italiani. Nella provincia di Forlì-Cesena, questo vantaggio prognostico è statisticamente significativo. Inoltre, le curve di sopravvivenza mostrano un miglioramento continuo negli ultimi decenni che è limitato, peraltro, agli uomini.

Considerazioni cliniche

di GIOVANNI LUCA FRASSINETI

La neoplasia gastrica rappresenta la quarta causa di morte in Italia, con particolare incidenza nell'Appennino tosco-romagnolo, in riferimento anche alle abitudini alimentari: scarso consumo di frutta e verdura ed alto consumo di carni rosse o alimenti conservati con sale, nitrati. Ulteriore fattore di rischio è rappresentato da gastrite cronica e/o malattia da reflusso gastroesofageo.

La malattia da reflusso gastroesofageo come la gastrite cronica sostenuta da *Helicobacter Pylori* (HP) causano un'inflammatione reiterata della mucosa dello stomaco/esofago che esita nella formazione di lesioni precancerose (esofago di Barrett, metaplasia intestinale) attraverso la modifica del microambiente gastrico e della sua omeostasi inducendo stress ossidativo e consumando fattori antiossidanti. L'attività enzimatica di HP incrementa l'attività proliferativa ghiandolare che costituisce la base per lo sviluppo della displasia e quindi della neoplasia.

Il cancro gastrico è una malattia estremamente eterogenea sia dal punto di vista clinico che istologico e molecolare. L'1-3% dei casi è ascrivibile a predisposizione ereditaria: poliposi adenomatosa familiare (FAP), sindrome di Lynch, sindrome di Li Fraumeni; gli altri casi hanno uno sviluppo sporadico.

Storicamente la neoplasia è suddivisa in sottotipo intestinale e diffuso (classificazione di Lauren). Tuttavia la maggiore conoscenza dei complessi meccanismi molecolari alla base della cancerogenesi ha portato ad elaborare nuove classificazioni basate sulle caratteristiche molecolari: le classificazioni del Cancer Genome Atlas e dell'Asian Cancer Research Group potrebbero rappresentare la base per lo sviluppo di strategie terapeutiche biomarker-driven e per una personalizzazione delle cure.

Le sottoclassi molecolari presentano diversa soprav-

vivenza e probabilità di recidiva: i tumori MSI (instabilità dei microsatelliti) ed EBV+ (virus Epstein Barr positivo) presentano una minore probabilità di recidiva, migliore sopravvivenza e una maggiore capacità di risposta all'immunoterapia essendo caratterizzati da un'attivazione del sistema immunitario ed un'alta espressione di PD-L1/2. I tumori GS (con Stabilità di microsatelliti) presentano probabilità di recidiva maggiore e peggiore prognosi. I tumori CIN (CIN, Chromosomal Instability) presentano un'elevata espressione di recettori quali VEGFR2 e pertanto potrebbero essere ottimi candidati al trattamento con farmaci antiangiogenetici (ad esempio Ramucirumab anti-VEGFR2).

Gli avanzamenti terapeutici degli ultimi anni (nuovi farmaci o nuove strategie terapeutiche quali la neoadiuvante/perioperatoria), sono stati associati a miglioramenti clinici pur in assenza di eclatanti miglioramenti prognostici.

Non esiste uno screening per la neoplasia gastrica; la clinica sfumata e aspecifica rende difficoltosa la diagnosi precoce.

La chirurgia rappresenta il trattamento elettivo nella malattia localizzata, con intento curativo; la gastrectomia con linfadenectomia D2 è considerata lo standard, definendo una riduzione delle recidive loco regionali e della mortalità tumore-specifica rispetto ad una linfadenectomia meno estesa.

Diverse metanalisi di studi di terapia adiuvante che hanno valutato chemioterapia, radioterapia o combinazioni di entrambe, riportano un beneficio assoluto in sopravvivenza del 5-6% a 5 anni, indipen-

dentemente dal regime utilizzato (fluoropirimidine o fluoropirimidine e oxaliplatino).

La radiochemioterapia adiuvante, invece, è suggerita in chirurgia subottimale (residuo di malattia o linfadenectomia inadeguata).

Evidenze sono state prodotte anche nel setting perioperatorio, in particolare con l'impiego del regime FLOT (fluorouracile oxaliplatino e docetaxel), che ha registrato miglioramento in sopravvivenza globale rispetto alla sola chirurgia e incremento delle resezioni curative. L'avanzamento dei trattamenti medici e delle procedure chirurgiche hanno permesso di prevedere la chirurgia di conversione per le neoplasie gastriche in stadio IV in risposta alla chemioterapia (come già consuetudine nella patologia del colon), previa discussione dei singoli casi all'interno dei Gruppi Multidisciplinari dedicati.

Nel setting avanzato, la presenza di trattamenti efficaci anche nelle linee successive ha permesso di applicare il concetto del "continuum of care".

L'aggiunta degli anti HER 2 (Trastuzumab) ha aperto la strada alla terapia a bersaglio molecolare in prima linea, la conferma di efficacia nel trattamento di seconda linea e la successiva approvazione di Ramucirumab come standard terapeutico ha ampliato gli orizzonti terapeutici.

L'immunoterapia (immuno check points inhibitors), così attiva in molteplici patologie tumorali, è attualmente in studio nel tumore gastrico e può rappresentare una nuova frontiera di applicazione anche se gli attuali risultati non supportano un loro uso routinario.

Tabella 1. Incidenza e mortalità.

Periodo 2011-2015

	Incidenza	Mortalità
Numero casi/anno	483	180
% sul totale dei tumori	11,8	10,3
Numero casi totali	2.413	899
Tasso grezzo (per 100.000)	90,0	33,5
Tasso standardizzato (per 100.000)	85,6	31,7

Tabella 2. Prevalenza al 01.01.2016

Anni di prevalenza	0-5	0-10	0-20
Numero casi	1.624	2.908	4.227
% sul totale dei tumori	13,3	14,1	15,1
Proporzione (per 100.000)	303,9	544,1	791,1

Figura 1. Incidenza e mortalità: andamento temporale dei tassi. Periodo 1986-2020

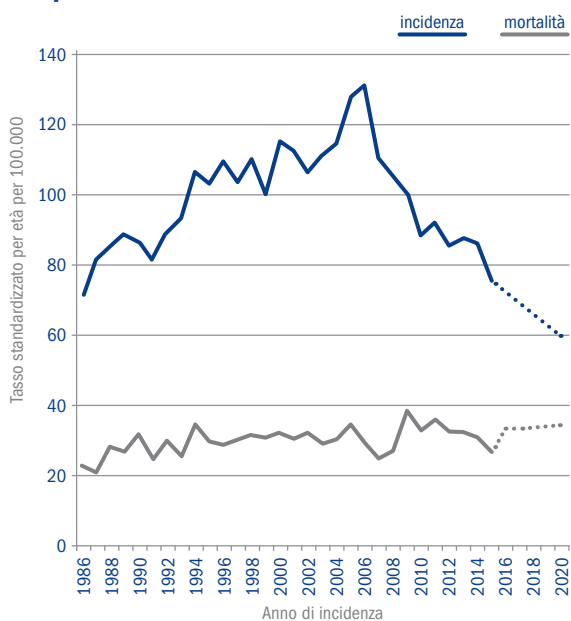


Figura 2. Incidenza e mortalità per provincia. Periodo 2011-2015

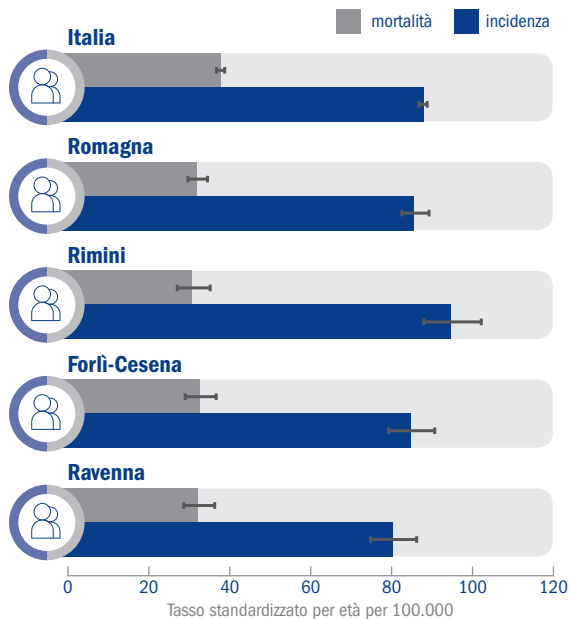


Figura 3. Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi per provincia. Coorte 2007-2011

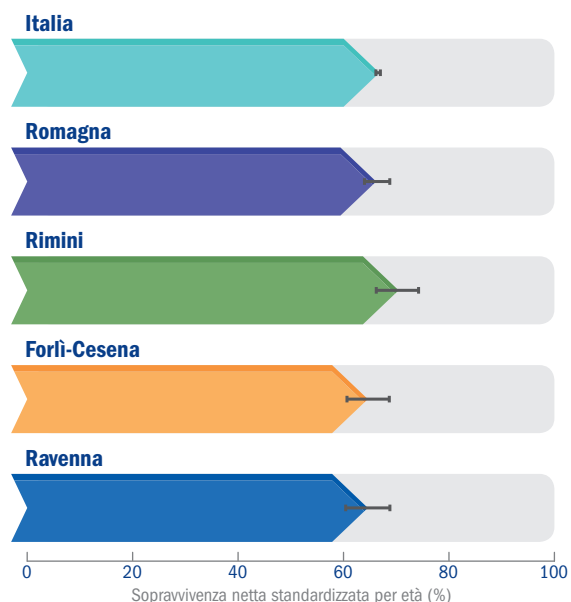


Figura 4. Sopravvivenza netta. Confronto tra coorti: 1997-2001, 2002-2006, 2007-2011, 2012-2015

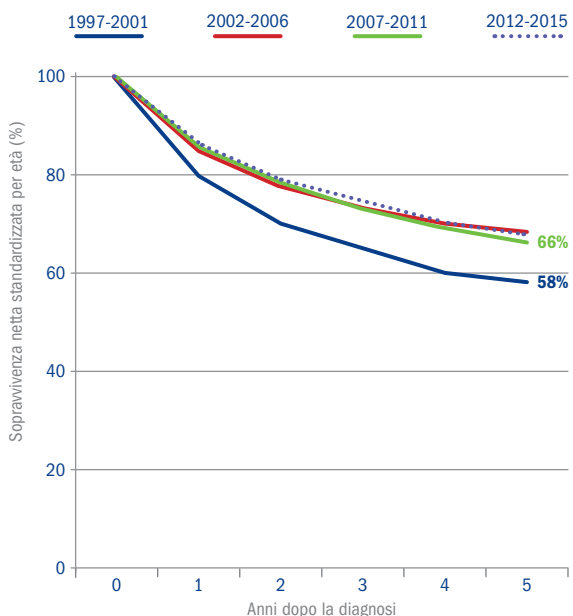


Tabella 1. Incidenza e mortalità.

Periodo 2011-2015

	Incidenza	Mortalità
Numero casi/anno	438	167
% sul totale dei tumori	11,9	11,6
Numero casi totali	2.192	833
Tasso grezzo (per 100.000)	76,9	29,2
Tasso standardizzato (per 100.000)	60,4	20,6

Figura 1. Incidenza e mortalità: andamento temporale dei tassi. Periodo 1986-2020

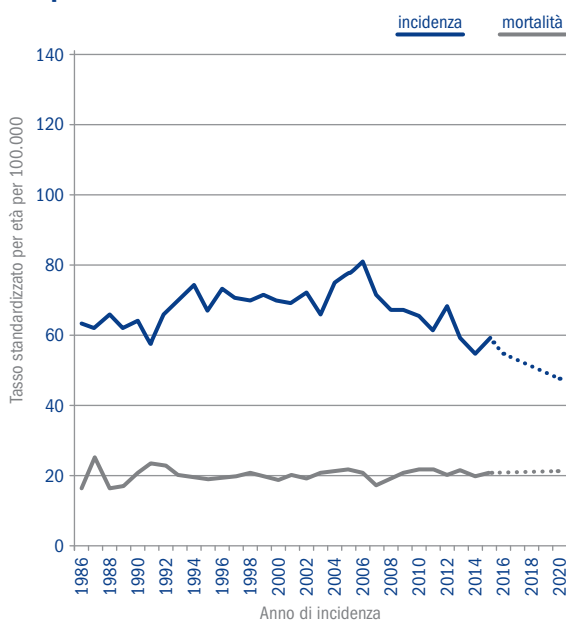


Figura 3. Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi per provincia. Coorte 2007-2011

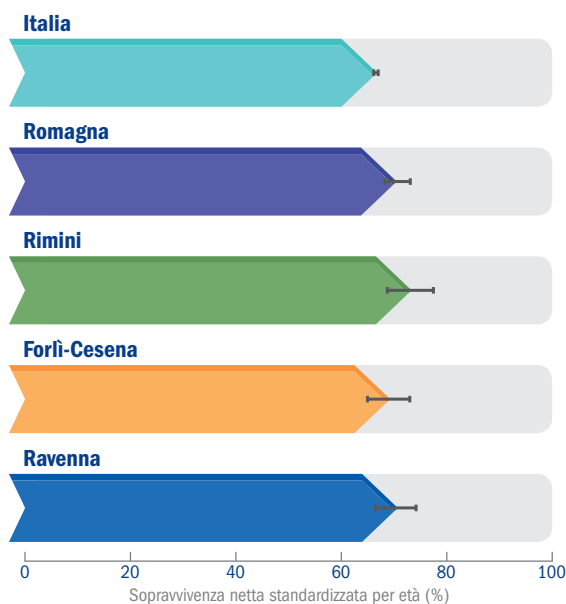


Tabella 2. Prevalenza al 01.01.2016

Anni di prevalenza	0-5	0-10	0-20
Numero casi	1.422	2.589	3.889
% sul totale dei tumori	11,5	12,3	12,5
Proporzione (per 100.000)	249,5	454,3	682,2

Figura 2. Incidenza e mortalità per provincia. Periodo 2011-2015

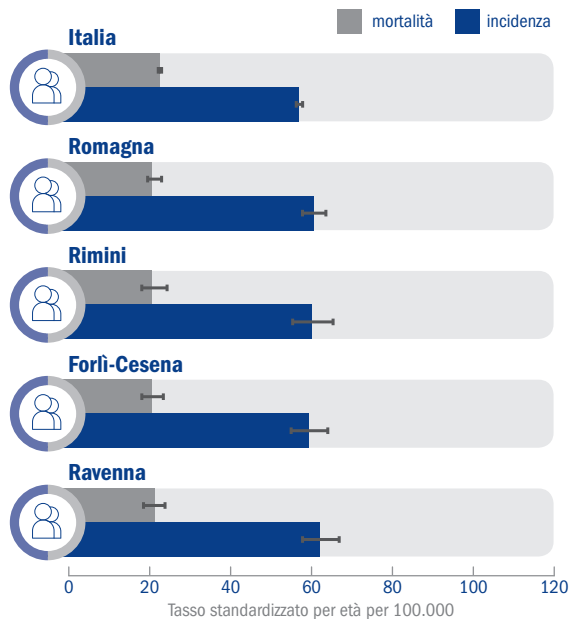
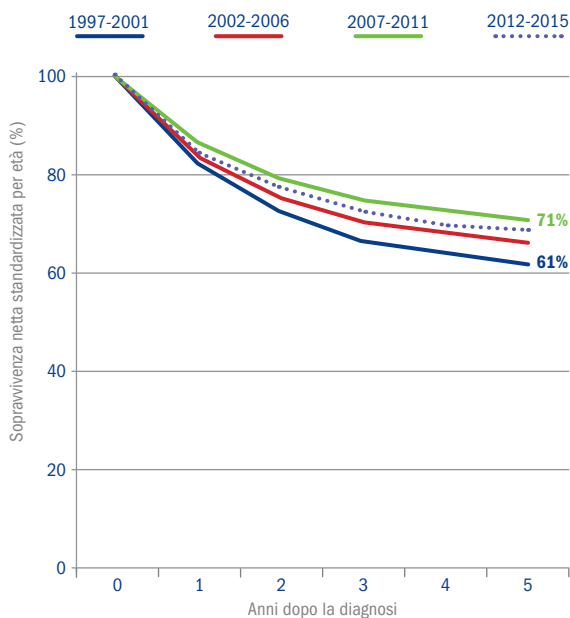


Figura 4. Sopravvivenza netta. Confronto tra coorti: 1997-2001, 2002-2006, 2007-2011, 2012-2015



Considerazioni epidemiologiche

di LAURO BUCCHI

Attualmente, l'incidenza del cancro del colon-retto in Romagna è simile a quella che si registra nella maggior parte dei Paesi dell'Europa occidentale che, con l'America del Nord, sono quelli a più alto rischio nel mondo. Tuttavia, questo quadro sta attraversando una complessa evoluzione, che dipende da due fattori principali: i cambiamenti socio-economici, che possono avere direzioni diverse, e i progressi nella diagnosi della malattia. L'incidenza sta aumentando nei Paesi che hanno alti tassi di crescita economica, come la Cina, il Brasile, e l'Europa orientale, mentre tende a stabilizzarsi o a diminuire nei Paesi già sviluppati, come gli Stati Uniti e gran parte dei Paesi dell'Europa occidentale. La Romagna ha molte analogie con questi ultimi. L'incidenza è cresciuta fino all'inizio degli anni '90, sia tra gli uomini sia tra le donne (che hanno dei tassi più bassi), e poi ha attraversato un decennio di sostanziale stabilità, malgrado ampie oscillazioni casuali. Questo nuovo equilibrio, che sarebbe continuato ancora e a lungo, è stato sconvolto dal programma di screening per il cancro colo-rettale avviato dalla Regione Emilia-Romagna nel 2005-2006. Esso ha generato un picco d'incidenza in quegli anni, più accentuato nella popolazione maschile, seguito da una forte caduta dei tassi. Questa si deve alla diagnosi e alla rimozione di polipi adenomatosi che hanno impedito la loro progressione a cancro colo-rettale. Anche se il programma è rivolto alla popolazione di 50-69 anni, gli effetti sono visibili in tutta la popolazione nel suo insieme. La realizzazione di un programma di screening modifica profondamente l'epidemiologia di un tumore. I dati statistici devono essere valutati con prudenza e continuamente aggiornati.

Considerazioni cliniche

di GIOVANNI LUCA FRASSINETI

I carcinomi del colon-retto (CCR) possono essere sporadici (80%) o legati a familiarità (20%). Sono noti diversi fattori di rischio: consumo di elevate quantità di carni rosse o insaccati, fumo, alcolici, obesità, sedentarietà, diabete mellito, sindrome metabolica, malattie infiammatorie intestinali. Esistono anche fattori protettivi, come una dieta ricca di frutta, verdura e pesce, vitamina D e l'uso protratto di farmaci antiinfiammatori non steroidei. Circa il 5% dei casi è riconducibile a sindromi ereditarie con una mutazione genetica definita, che comportano il rischio di ulteriori tumori; tra queste, la sindrome di Lynch, da mutazioni dei geni del mismatch repair (MMR, un meccanismo coinvolto nella riparazione degli errori di replicazione del DNA), e la poliposi adenomatosa familiare. L'identificazione di questi casi si basa su anamnesi familiare e caratteristiche del tumore e del paziente (età, eventuali tumori multipli o polipi associati).

La diagnosi di CCR avviene con biopsia in corso di colonscopia, effettuata per sintomi (alterazioni dell'alvo, sanguinamento rettale, dolore addominale, anemia, perdita di peso) o, in pazienti asintomatici, nel corso di screening; questo prevede, in soggetti sani tra 50 e 69 anni, il test per la ricerca del sangue occulto fecale ogni 2 anni e, in caso di positività, la colonscopia. L'obiettivo dello screening è la riduzione della mortalità da CCR, grazie alla rimozione di lesioni precancerose (polipi adenomatosi) con diagnosi di malattia sempre più precoce. La stadiazione, con TC torace-addome, valuta l'estensione della lesione primitiva e l'eventuale presenza di metastasi a distanza; nel carcinoma del retto, dove occorre valutare la distanza dal margine anale e definire con particolare accuratezza l'estensione locale, sono indicate anche RMN pelvi o ecoendoscopia. La terapia della malattia localizzata del colon è la

resezione chirurgica del segmento intestinale interessato, con asportazione dei linfonodi corrispondenti, che può essere seguita da una chemioterapia adiuvante per ridurre il rischio di recidiva, in base a stadio di malattia (in particolare eventuali metastasi linfonodali), altri fattori di rischio e determinazione del MMR. La chemioterapia adiuvante si basa su una fluoropirimidina eventualmente associata a Oxaliplatino. Nei tumori del retto medio-basso localmente avanzati (per estensione della lesione primitiva e/o coinvolgimento linfonodale) è necessario un approccio multidisciplinare, con l'intervento chirurgico preceduto da un trattamento combinato chemio-radioterapico (neoadiuvante).

La terapia del CCR metastatico è definita in base alle caratteristiche della malattia (aggressività clinica biologica, sintomi, profilo molecolare, sede della lesione primitiva - destra/sinistra - e delle metastasi) e del paziente (età, stato clinico) e agli obiettivi del trattamento. Il profilo molecolare richiede la ricerca di eventuali mutazioni dei geni KRAS, NRAS, BRAF. Gli obiettivi della terapia possono essere guarigione (con sedi di malattia limitate e suscettibili di resezione chirurgica, eventualmente dopo terapia "di conversione"), prolungamento della sopravvivenza, controllo dei sintomi. Le opzioni di trattamento della malattia metastatica comprendono diverse combinazioni di chemioterapici (5-Fluorouracile/Capecitabina, Oxaliplatino, Irinotecan) e farmaci targeted, diretti verso specifiche proteine coinvolte nella biologia tumorale, co-

me EGFR (cetuximab, panitumumab) e VEGF (bevacizumab, aflibercept); a fallimento delle precedenti, sono state recentemente introdotte ulteriori opzioni terapeutiche (TAS-102, regorafenib). Le combinazioni di chemioterapici e farmaci biologici, la disponibilità di nuovi farmaci, le strategie di sequenza terapeutica e l'integrazione con trattamenti locoregionali hanno determinato negli ultimi 20 anni un notevole miglioramento nella prognosi del CCR metastatico, portando la sopravvivenza mediana da 12 mesi (con il solo 5-Fluorouracile) agli attuali 30 mesi circa.

Dati recenti hanno rivelato ulteriori possibilità terapeutiche legate a specifiche alterazioni molecolari (HER-2, BRAF, MGMT, ALK, ROS-1, NTRK, RET, MMR). In particolare, l'amplificazione di HER-2 determina resistenza ai farmaci anti-EGFR, ma sensibilità all'attività dei farmaci anti HER 2. Altri approcci sono possibili con mutazioni di BRAF (dabrafenib + trametinib oppure encorafenib + binimetinib in associazione ad anti-EGFR) o alterazioni di NTRK (larotrectinib). L'alterazione del MMR, nel sottogruppo di CCR a elevata instabilità microsatellitare (MSI-H), conferisce invece sensibilità al trattamento con immunoterapici (nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab), che stimolano la risposta del sistema immunitario contro il tumore, con possibilità di controllo della malattia anche a lungo termine. Questi trattamenti, sebbene attualmente non utilizzabili in Italia, costituiscono delle promettenti opzioni terapeutiche in prospettiva futura.

Tabella 1. Incidenza e mortalità.

Periodo 2011-2015

	Incidenza	Mortalità
Numero casi/anno	584	454
% sul totale dei tumori	14,3	26,0
Numero casi totali	2.919	2.268
Tasso grezzo (per 100.000)	108,8	84,6
Tasso standardizzato (per 100.000)	104,0	80,6

Figura 1. Incidenza e mortalità: andamento temporale dei tassi. Periodo 1986-2020

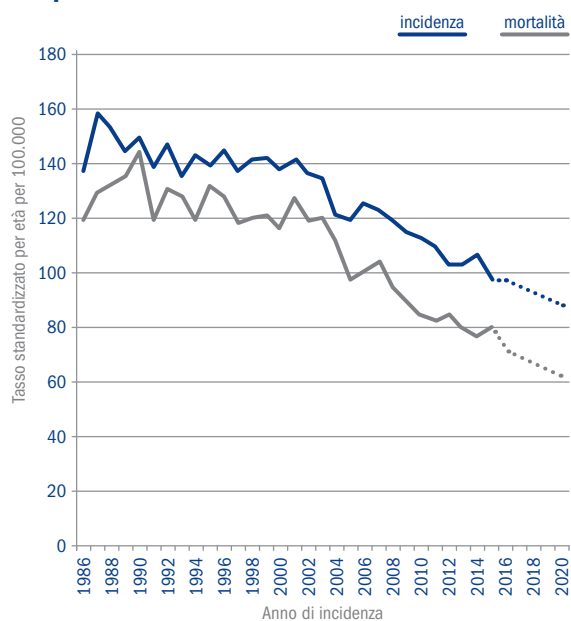


Figura 3. Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi per provincia. Coorte 2007-2011

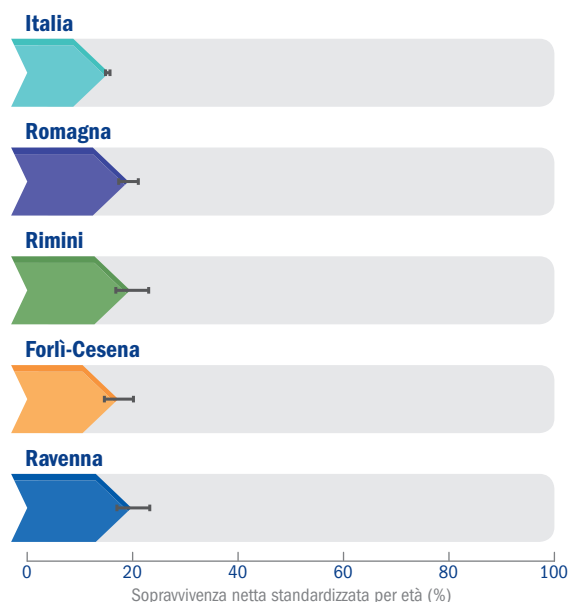


Tabella 2. Prevalenza al 01.01.2016

Anni di prevalenza	0-5	0-10	0-20
Numero casi	853	1.157	1.397
% sul totale dei tumori	7,0	5,6	5,0
Proporzione (per 100.000)	159,6	216,6	261,4

Figura 2. Incidenza e mortalità per provincia. Periodo 2011-2015

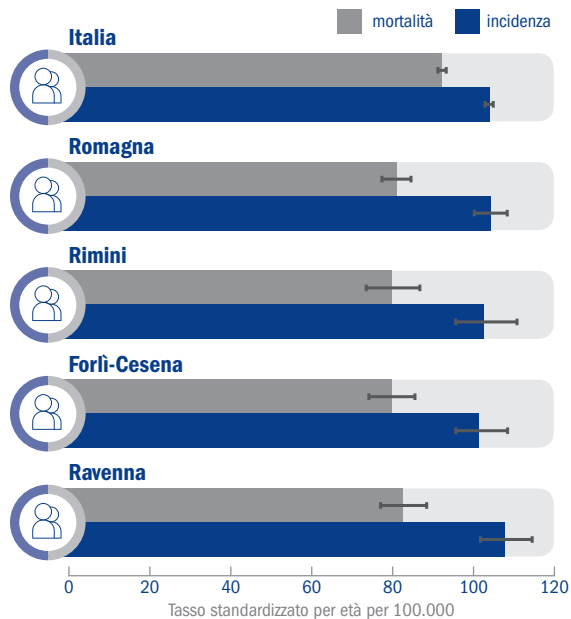


Figura 4. Sopravvivenza netta. Confronto tra coorti: 1997-2001, 2002-2006, 2007-2011, 2012-2015

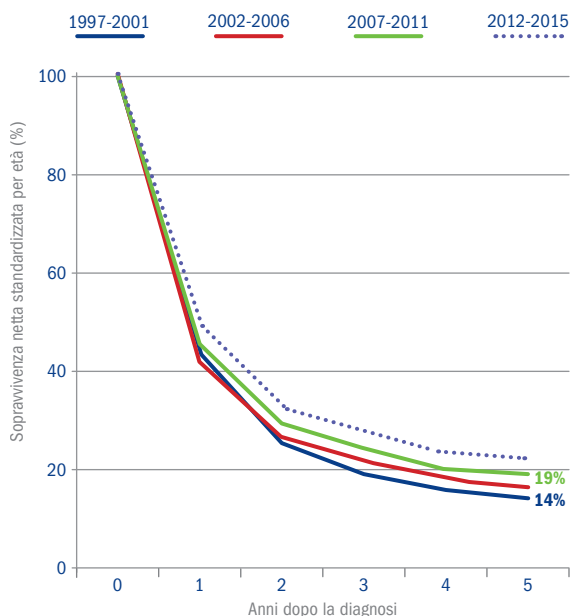


Tabella 1. Incidenza e mortalità.

Periodo 2011-2015

	Incidenza	Mortalità
Numero casi/anno	298	199
% sul totale dei tumori	8,1	13,8
Numero casi totali	1.492	994
Tasso grezzo (per 100.000)	52,4	34,9
Tasso standardizzato (per 100.000)	43,9	28,1

Figura 1. Incidenza e mortalità: andamento temporale dei tassi. Periodo 1986-2020

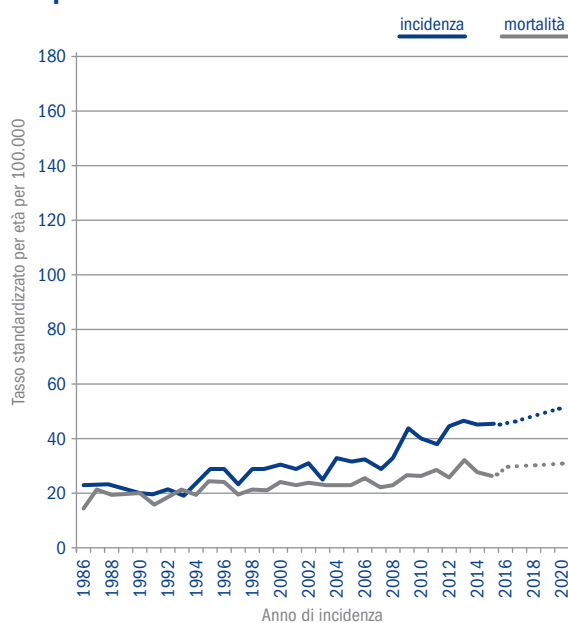


Figura 3. Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi per provincia. Coorte 2007-2011

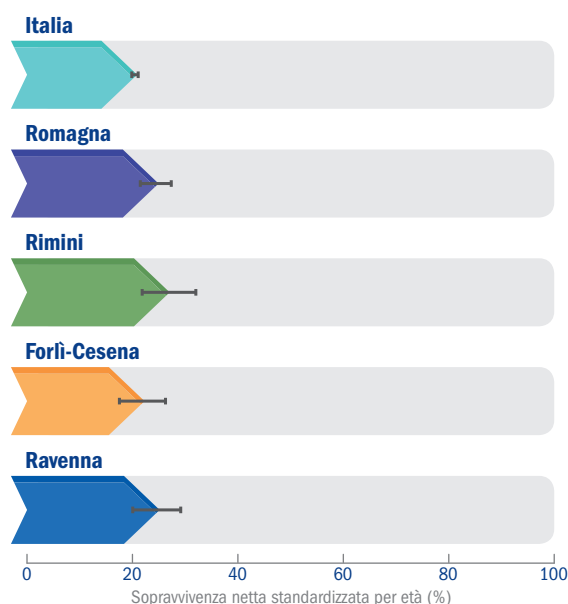


Tabella 2. Prevalenza al 01.01.2016

Anni di prevalenza	0-5	0-10	0-20
Numero casi	583	781	916
% sul totale dei tumori	4,7	3,7	2,9
Proporzione (per 100.000)	102,3	137,0	160,7

Figura 2. Incidenza e mortalità per provincia. Periodo 2011-2015

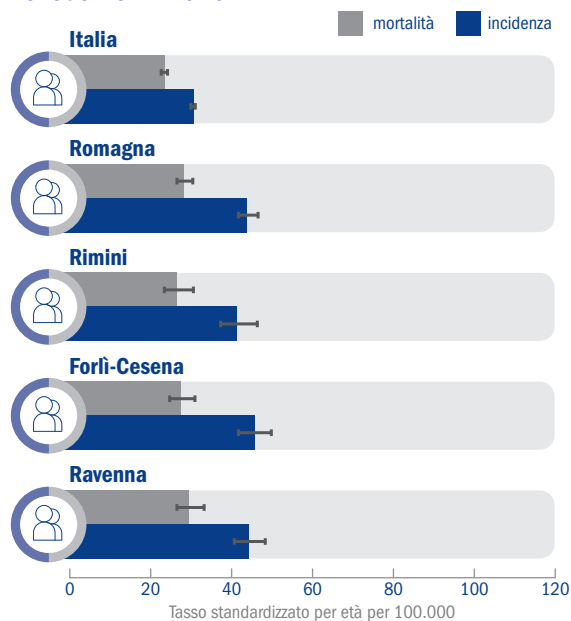
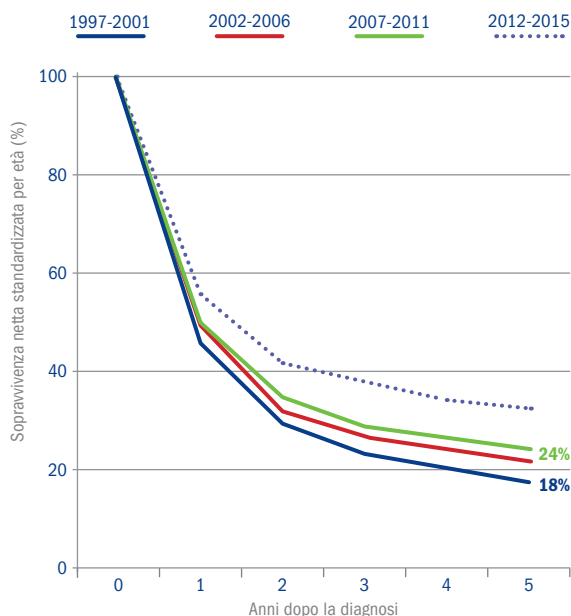


Figura 4. Sopravvivenza netta. Confronto tra coorti: 1997-2001, 2002-2006, 2007-2011, 2012-2015



Considerazioni epidemiologiche

di EMANUELE CROCKETTI

Il principale fattore di rischio per il tumore del polmone è il fumo di sigaretta a cui si attribuiscono l'85-90% dei casi. L'epidemiologia del tumore del polmone è stata e continua ad essere quindi fortemente influenzata dalla prevalenza dei fumatori. Tale abitudine in Italia si è diffusa prima ed estesamente tra gli uomini tanto che si stima che alla fine degli anni '50 il 65% degli uomini fumasse, rispetto al 6% delle donne (DOXA-ISS). L'effetto di queste esposizioni ha causato una crescita dei tassi d'incidenza del tumore del polmone e degli altri tumori fumo-correlati tra gli uomini, tra i quali l'uso delle sigarette si è poi sensibilmente ridotto entro gli anni '90 e più gradualmente nei decenni successivi, stabilizzandosi intorno al 23,9% nel 2017. A questo ha fatto seguito una riduzione parallela dell'incidenza e della mortalità. Al contrario tra le donne la prevalenza delle fumatrici è aumentata fino agli anni '90 (25,9%) e poi si è leggermente ridotta. I tassi d'incidenza e mortalità sono in crescita.

Nonostante il fumo non sia l'unica causa è certamente la più importante, per prevalenza d'uso e perché evitabile. Il Codice europeo contro il cancro prevede due azioni collegate con il fumo: "Non fumare, Libera la tua casa dal fumo" e "Sostieni le politiche che promuovono un ambiente senza fumo sul posto di lavoro", che hanno l'obiettivo di proteggere sia dal fumo attivo che da quello passivo sia i familiari che i colleghi di lavoro. Nell'attesa che la ricerca produca nuovi farmaci, la prevenzione primaria rappresenta una soluzione semplice ed economica che deve essere ulteriormente sviluppata. Anche la prevenzione secondaria con la diagnosi precoce permessa dalla TAC spirale appare molto promettente se indirizzata a gruppi di pazienti selezionati per il loro alto rischio (forti fumatori) per i quali il rapporto costi-benefici può risultare ottimale.

Considerazioni cliniche

di ANGELO DELMONTE

Seguendo una ormai storica classificazione, i tumori polmonari si dividono in tumori a piccole cellule (SCLC) e tumori a non piccole cellule (NSCLC). I primi sono caratterizzati da una forte aggressività che tende a far sì che la malattia cresca molto rapidamente in sede toracica e a distanza, in modo specifico a livello cerebrale. Per questa patologia la chirurgia è limitata solo ai casi in cui il tumore abbia un diametro inferiore a 1 cm (very limited disease). Il trattamento di scelta pertanto è la chemioterapia contenente platino cui si associa la radioterapia loco regionale nei casi in cui la malattia abbia un'estensione limitata, cioè compresa in un unico campo di radioterapia all'interno del torace. Sebbene numerosi farmaci sperimentali innovativi siano stati valutati in tale ambito, ad oggi nessuno di essi ha mostrato un'attività tale da giustificare l'impiego in pratica clinica. È nell'ambito del NSCLC che si sono registrate negli ultimi anni le maggiori innovazioni sia in termini diagnostici che terapeutici. Pur rimanendo la chirurgia trattamento di scelta per le malattie di piccole dimensioni e con coinvolgimento limitato dei linfonodi mediastinici (N1 o N2 monostazione), la maggior parte dei pazienti presenta malattia con estensione localmente avanzata o metastatica alla diagnosi. Per queste persone il trattamento farmacologico, più o meno integrato con la radioterapia, è la scelta terapeutica obbligatoria. La maggior conoscenza delle caratteristiche biologiche ha però permesso di individuare numerose sottopopolazioni tumorali, distinte in base alla presenza di specifici biomarcatori tissutali con caratteristiche alterate che costituiscono i motori primi della crescita e propagazione della malattia. Tali alterazioni rappresentano il bersaglio per farmaci biotecnologici innovativi. Ad oggi le principali alterazioni molecolari ricercate sono la mutazione del gene EGFR, il

riarrangiamento del gene ALK e del gene ROS1. Esse sono maggiormente presenti in pazienti non fumatori o blandamente tali, giovani e più spesso di sesso femminile. Per le malattie EGFR mutate sono disponibili 4 inibitori a bersaglio molecolare di prima linea che, con un profilo di tossicità nettamente migliore rispetto alla chemioterapia, sono in grado di dare un controllo più efficiente e duraturo della malattia. Alla progressione i pazienti che avranno sviluppato meccanismi di resistenza specifici agli inibitori di prima e seconda generazione potranno ricevere un ulteriore farmaco di terza generazione, meno tossico e più attivo della chemioterapia. I tumori ALK e ROS1 riarrangiati pur essendo due entità distinte, si giovano di un gruppo di farmaci comuni, inibitori specifici per la prima, seconda e terza linea di trattamento che sono in grado di cambiare la storia naturale di queste due malattie, permettendo di costruire una strategia terapeutica con tossicità ben gestibili, limitando l'uso della chemioterapia. Oltre a questi marcatori numerosi sono i bersagli molecolari che sono stati identificati e per cui si prevedono a breve importanti innovazioni terapeutiche. Dato ciò i preparati istologici

dei pazienti con NSCLC non squamoso, metastatico o localmente avanzato, debbono essere sottoposti a una caratterizzazione molecolare approfondita al momento della diagnosi, per identificare bersagli specifici e definire quindi la strategia terapeutica più indicata.

Infine da alcuni anni per i NSCLC metastatici è disponibile l'immunoterapia, strategia terapeutica che permette al sistema immunitario di riconoscere il tumore e di aggredirlo. Bersaglio principe dei 4 farmaci ad oggi disponibili è l'asse PD-1/PD-L1. A seconda di quanto il PD-L1 è espresso nel tumore i farmaci contro di esso possono essere usati in fasi diverse della malattia: se espresso in più del 50% delle cellule indagate tale trattamento può essere utilizzato in prima linea; in caso contrario dalla seconda in avanti. Infine è acquisizione recente che pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato, PD-L1 positivi, potranno giovare dell'immunoterapia di mantenimento dopo trattamento chemio-radioterapico curativo. Pertanto la determinazione dell'espressione di PD-L1 si è aggiunta alle caratterizzazioni molecolari da eseguirsi alla diagnosi per definire il miglior percorso terapeutico.

Tabella 1. Incidenza e mortalità.
Periodo 2011-2015

	Incidenza	Mortalità
Numero casi/anno	156	24
% sul totale dei tumori	3,8	1,4
Numero casi totali	779	120
Tasso grezzo (per 100.000)	29,0	4,5
Tasso standardizzato (per 100.000)	27,5	4,2

Figura 1. Incidenza e mortalità: andamento temporale dei tassi. Periodo 1986-2020

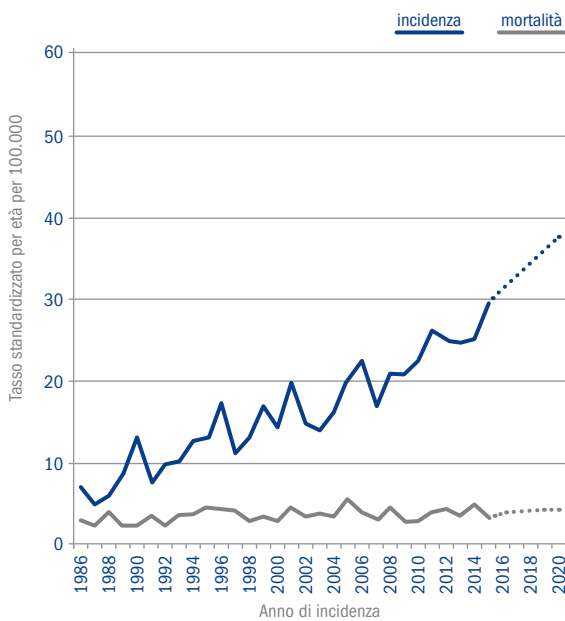


Tabella 2. Prevalenza al 01.01.2016

Anni di prevalenza	0-5	0-10	0-20
Numero casi	688	1.103	1.537
% sul totale dei tumori	5,6	5,4	5,5
Proporzione (per 100.000)	128,8	206,4	287,7

Figura 2. Incidenza e mortalità per provincia. Periodo 2011-2015

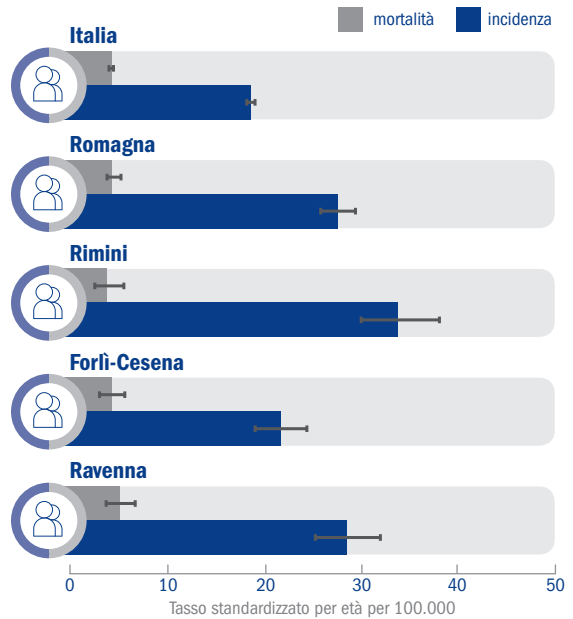


Figura 3. Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi per provincia. Coorte 2007-2011

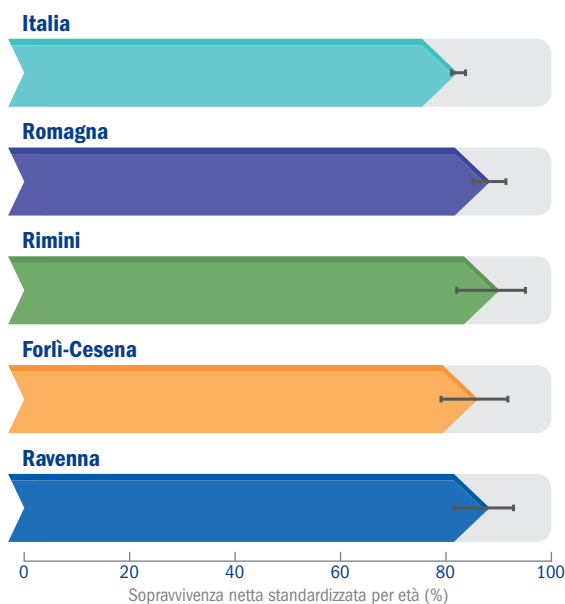


Figura 4. Sopravvivenza netta. Confronto tra coorti: 1997-2001, 2002-2006, 2007-2011, 2012-2015

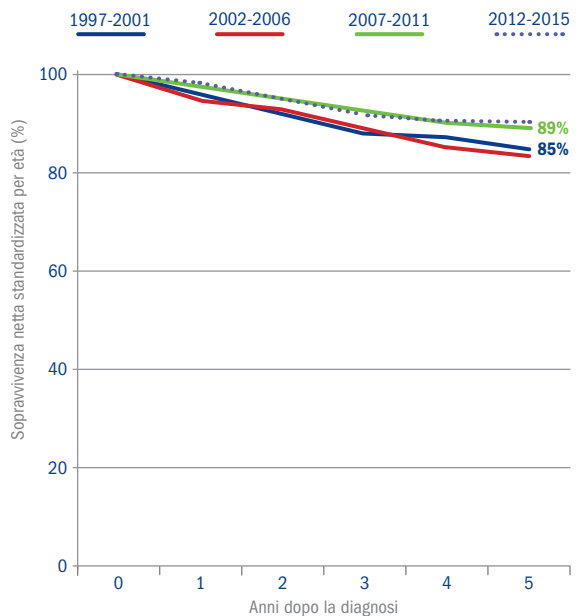


Tabella 1. Incidenza e mortalità.

Periodo 2011-2015

	Incidenza	Mortalità
Numero casi/anno	142	16
% sul totale dei tumori	3,9	1,1
Numero casi totali	712	78
Tasso grezzo (per 100.000)	25,0	2,7
Tasso standardizzato (per 100.000)	22,4	2,1

Figura 1. Incidenza e mortalità: andamento temporale dei tassi. Periodo 1986-2020

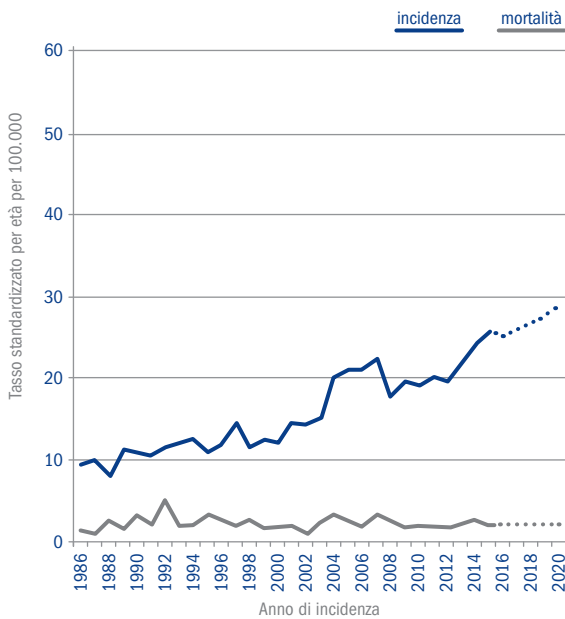


Figura 3. Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi per provincia. Coorte 2007-2011

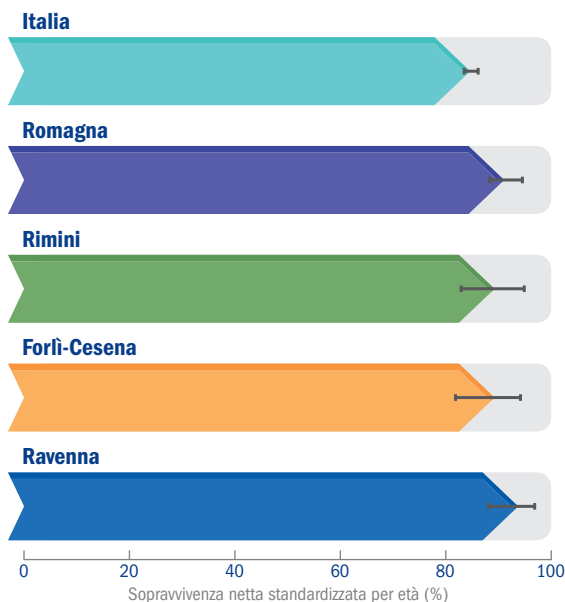


Tabella 2. Prevalenza al 01.01.2016

Anni di prevalenza	0-5	0-10	0-20
Numero casi	661	1.151	1.707
% sul totale dei tumori	5,3	5,5	5,5
Proporzione (per 100.000)	116,0	201,9	299,5

Figura 2. Incidenza e mortalità per provincia. Periodo 2011-2015

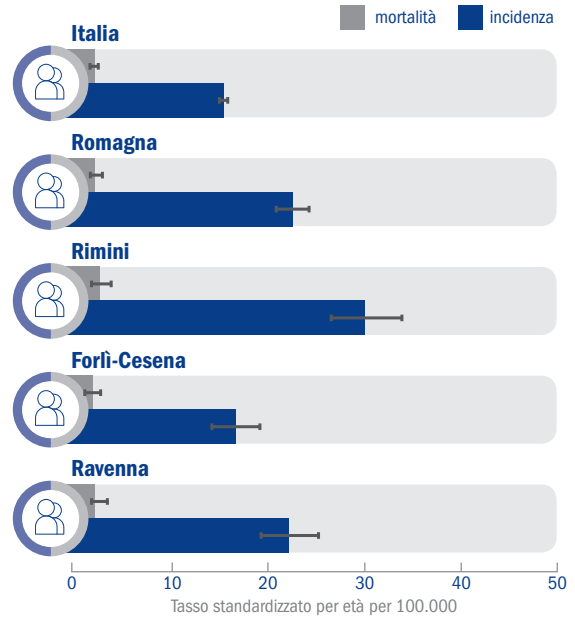
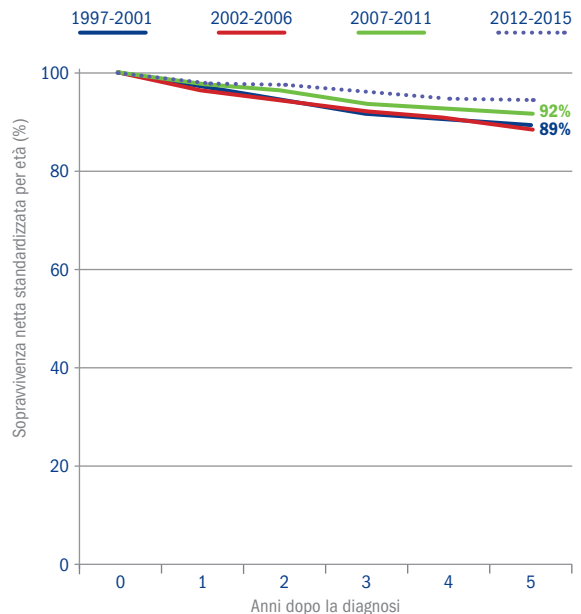


Figura 4. Sopravvivenza netta. Confronto tra coorti: 1997-2001, 2002-2006, 2007-2011, 2012-2015



Considerazioni epidemiologiche

di EMANUELE CROCKETTI

Il melanoma cutaneo è uno dei tumori che ha mostrato in decenni recenti cambiamenti importanti nei propri indicatori epidemiologici. In Romagna, così come in Italia e negli altri Paesi occidentali, l'incidenza è in aumento. L'incremento del numero dei casi è legato a cambiamenti sociali che hanno portato ad un aumento dell'esposizione ludica alle radiazioni solari (raggi UV) anche artificiali (lettini abbronzanti). A questo si è associata nel tempo la maggior consapevolezza dei cittadini sulla necessità del controllo dei nei, soprattutto in caso di cambiamenti del loro aspetto, e l'aggressività diagnostica dei dermatologi con la biopsia di lesioni sospette. Questo ha portato ad un aumento delle diagnosi soprattutto delle forme di melanoma a comportamento più benigno (melanoma a diffusione superficiale) che spesso non sono infiltranti, con minor cambiamenti per le forme cosiddette nodulari che sono più rapidamente aggressive. Così all'aumento notevole delle diagnosi non ha fatto seguito, né in Italia né in Romagna, una chiara riduzione della mortalità. Anche la sopravvivenza, intorno al 90% a 5 anni, è condizionata dalla presenza nella casistica di una rilevante quota di casi a buona prognosi. Questo aspetto della sovradiagnosi di lesioni di natura tendenzialmente benigna si presenta in tutte le attività di diagnosi precoce, nelle quali sono proprio le lesioni ad andamento più 'lento' le più facili ad essere identificate. Tentativi di screening di popolazione sono in corso in Germania. Nell'attesa di risultati conclusivi, come indicato dal Codice europeo contro il cancro, è importante evitare un'eccessiva esposizione al sole, soprattutto per i bambini, e utilizzare le protezioni solari. Il codice contiene anche l'indicazione a non usare lettini abbronzanti. È importante che in caso di cambiamento delle caratteristiche di un neo, o per i soggetti che hanno molti nei, ci si rivolga allo specialista dermatologo.

Considerazioni cliniche

di MASSIMO GUIDOBONI

Il melanoma è una neoplasia maligna che origina dai melanociti, cellule che derivano dal neuroepitelio delle creste neurali. Oltre che nell'epidermide, ove sono responsabili della pigmentazione della cute, sono presenti anche nelle mucose, nell'epitelio pigmentato della retina, nell'orecchio interno, e a livello delle leptomeningi. Sebbene la sede cutanea sia nettamente più frequente, il melanoma può insorgere anche in sedi in cui i melanociti sono presenti (principalmente occhio e mucose).

Per ciò che riguarda il melanoma cutaneo importanti fattori di predisposizione sono rappresentati dal fototipo, dal numero e tipo di lesioni nevice, e dalla presenza di mutazioni di alcuni geni (ad esempio, p16) responsabili della sindrome del melanoma ereditario.

In fase avanzata il melanoma è un tumore spesso molto aggressivo; è quindi fondamentale effettuare una diagnosi precoce eseguita da dermatologi esperti per poter intraprendere un trattamento efficace. Una volta che il dermatologo identifichi una lesione cutanea sospetta, è necessario procedere alla sua escissione chirurgica e alla sua caratterizzazione istologica. Quest'ultima è fondamentale sia per una diagnosi corretta che per la stadiazione, passo indispensabile per indirizzare l'iter terapeutico successivo. Lo spessore della lesione, determinato dall'anatomopatologo (spessore di Breslow), rappresenta uno dei principali fattori prognostici del melanoma cutaneo primitivo ed è il fattore che stabilisce l'indicazione alla biopsia del linfonodo sentinella, che deve essere eseguita nel caso in cui lo spessore di Breslow sia superiore a 0,75 mm. La biopsia del linfonodo sentinella rappresenta una procedura di stadiazione fondamentale nel caso dei cosiddetti melanomi spessi e, fino a tempi recenti, la sua positività (presenza di metastasi) rappresen-

tava indicazione alla dissezione linfonodale allargata. Dati recenti hanno comunque dimostrato che l'escissione della dissezione allargata non migliora la sopravvivenza nel caso in cui le metastasi presenti nel linfonodo sentinella siano di piccole dimensioni (inferiori ad 1 mm). Il ruolo della dissezione allargata rimane comunque importante nel caso di metastasi linfonodali clinicamente rilevabili.

Dopo la resezione e la biopsia del linfonodo sentinella, nelle forme a più elevato rischio di recidiva al paziente può essere proposta una terapia adiuvante (ad esempio immunoterapia o terapia target). In caso di recidiva non operabile o di malattia metastatica fin dall'esordio, deve invece essere avviata una terapia medica. La malattia metastatica, fino a una decina di anni fa, aveva una prognosi infausta: la recente introduzione nella pratica clinica di trattamenti immunoterapici (anticorpi anti-CTLA4 ed anti-PD1) e/o di inibitori di BRAF e MEK (cosiddetta terapia target), se l'analisi molecolare riscontra la presenza di una mutazione del codone 600 del gene BRAF, ha cambiato in maniera radicale l'evoluzione clinica di questi pazienti. Infatti, pazienti con melanoma metastatico trattati in prima linea con anticorpi anti-PD-1 (da soli o in combinazione con anti-

corpi anti-CTLA4) presentano una sopravvivenza a 4 anni di circa il 50%. Risultati paragonabili sono stati osservati anche nel caso di pazienti con melanoma BRAF-mutato trattati in prima linea con la combinazione di inibitori di BRAF e MEK.

Una problematica clinica ancora completamente non risolta è rappresentata dai pazienti che presentano caratteristiche prognostiche peggiori quali l'evidenza di valori elevati di LDH, alto carico di malattia, malattia prevalentemente viscerale, presenza di metastasi encefaliche. Soprattutto quest'ultimo caso rappresenta un problema nella gestione clinica del paziente con melanoma metastatico, rappresentando una popolazione non trascurabile (un terzo dei pazienti con melanoma metastatico presenta metastasi encefaliche al momento della diagnosi), caratterizzata da una prognosi infausta, con una sopravvivenza mediana di circa 5-6 mesi. Inoltre, pur disponendo di terapie mediche efficaci in prima linea, il trattamento dei melanomi metastatici refrattari ricaduti dopo terapia di prima linea (seconda linea nel caso di melanomi BRAF-mutati) rimane da definire: in questi casi la sperimentazione clinica, preferenzialmente in centri di riferimento, rappresenta la scelta di elezione.

TUMORE DELLA MAMMELLA

FEMMINE

Tabella 1. Incidenza e mortalità.

Periodo 2011-2015

	Incidenza	Mortalità
Numero casi/anno	1.073	205
% sul totale dei tumori	29,2	14,3
Numero casi totali	5.367	1.024
Tasso grezzo (per 100.000)	188,3	35,9
Tasso standardizzato (per 100.000)	164,3	27,8

Figura 1. Incidenza e mortalità: andamento temporale dei tassi. Periodo 1986-2020

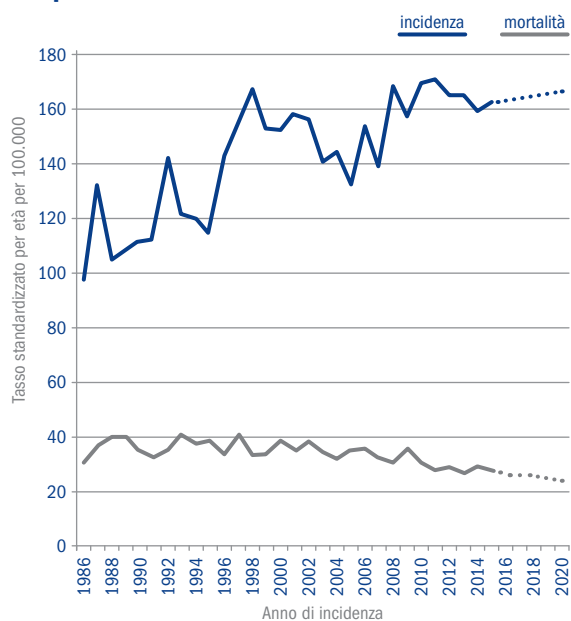


Figura 3. Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi per provincia. Coorte 2007-2011

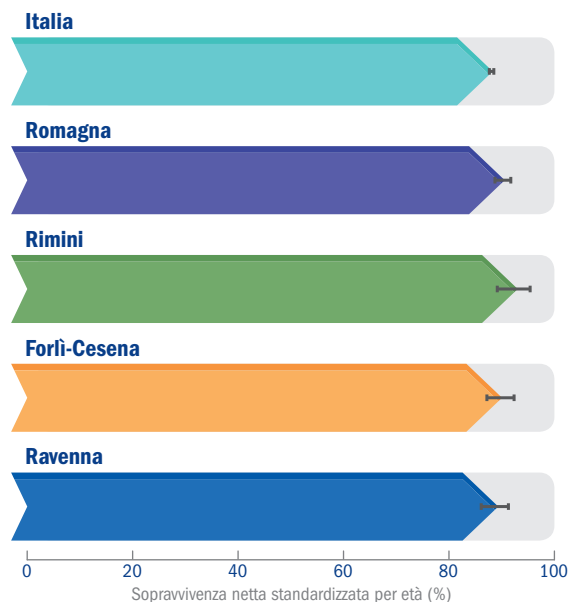


Tabella 2. Prevalenza al 01.01.2016

Anni di prevalenza	0-5	0-10	0-20
Numero casi	4.898	8.536	13.167
% sul totale dei tumori	39,6	40,5	42,4
Proporzione (per 100.000)	859,3	1.497,5	2.310,0

Figura 2. Incidenza e mortalità per provincia. Periodo 2011-2015

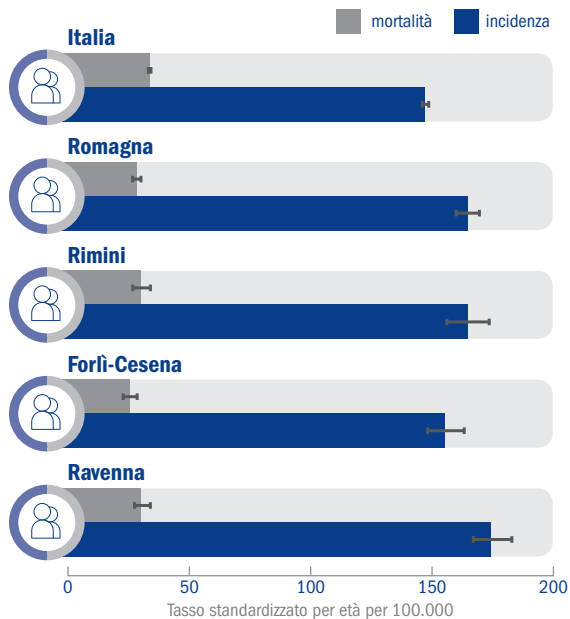
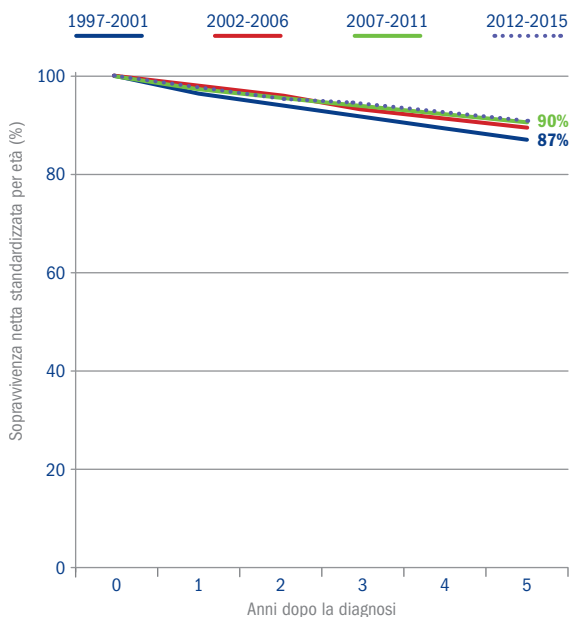


Figura 4. Sopravvivenza netta. Confronto tra coorti: 1997-2001, 2002-2006, 2007-2011, 2012-2015



Considerazioni epidemiologiche

di LAURO BUCCHI

Nella maggior parte dei Paesi del mondo occidentale, la mortalità per cancro della mammella è cresciuta per decenni fino a circa 30 anni fa. Tra la fine degli anni '80 e l'inizio degli anni '90, i tassi si appiattirono e cominciarono a declinare. Per molte popolazioni, questo punto di svolta segnò l'inizio di una tendenza discendente della mortalità totale per cancro tra le donne. L'incidenza continuò ad aumentare per altri 10 anni circa. Verso la fine del secolo scorso, anche l'aumento di incidenza rallentò. In Italia e in altri Paesi, persistette solo un lieve aumento. In tutto il mondo occidentale, queste tendenze dell'incidenza furono distorte dal diffondersi della mammografia, che fu irregolare nel tempo e nello spazio. In Romagna, la curva dei tassi d'incidenza negli ultimi 30 anni mostra delle oscillazioni molto ampie, che sono spiegate, in parte, dall'introduzione graduale del Registro Tumori, dall'introduzione del programma di screening mammografico per le donne di 50-69 anni, avvenuta tra il 1997 e il 1998, e dall'allargamento dell'età-bersaglio a 45-74 anni, avvenuta nel 2010. I tassi di sopravvivenza sono molto alti – una caratteristica comune a buona parte d'Italia – e sono ulteriormente migliorati durante gli anni dello screening mammografico. Elevata incidenza, screening mammografico, elevata sopravvivenza e invecchiamento della popolazione portano la prevalenza di malattia (la proporzione di donne residenti che vivono dopo avere avuto un cancro della mammella) a livelli molto alti. Questo pone, inevitabilmente, un pesante carico di lavoro sui numerosi servizi a cui è affidato il follow-up di queste donne.

Considerazioni cliniche

di ANDREA ROCCA

Il tumore che insorge più frequentemente nella mammella è il carcinoma, che origina dalle cellule epiteliali che delimitano dotti e alveoli della ghiandola mammaria.

A parte la ovvia maggior frequenza nel sesso femminile, il rischio di sviluppare un carcinoma mammario aumenta con l'età anagrafica, nonché con la durata del periodo fertile (menarca precoce e/o menopausa tardiva), mentre un elevato numero di figli, un'età giovane alla prima gravidanza a termine, un protratto allattamento al seno sono fattori protettivi. Aumentano inoltre il rischio: l'utilizzo di estrogeni come contraccettivi o terapia sostitutiva dopo la menopausa; fattori dietetici quali l'elevato consumo di alcool, grassi, carboidrati semplici, insaccati e il basso consumo di fibre vegetali; l'obesità e la sindrome metabolica; il tabagismo; la sedentarietà; l'esposizione a radiazioni ionizzanti; un'elevata densità mammaria; una storia personale di pregresso carcinoma infiltrante o in situ della mammella; la presenza di casi di carcinoma mammario tra i familiari consanguinei. Una piccola quota di tumori mammari (5-7%) è legata ad una predisposizione ereditaria, dovuta a mutazioni germinali di geni tra cui BRCA1 o BRCA2.

La diagnosi avviene per lo più in donne asintomatiche nell'ambito dello screening mammografico, che si è dimostrato efficace nel ridurre la mortalità per carcinoma mammario. Altre volte la diagnosi avviene in seguito al riscontro di una tumefazione mammaria: anche in questo caso è indicato eseguire la mammografia, di solito completata da un esame ecografico. In casi particolari possono rendersi necessarie ulteriori indagini radiologiche quali tomografia o risonanza magnetica mammaria.

I noduli radiologicamente sospetti devono essere sottoposti ad esame cito-istologico mediante ago-

biopsia, effettuata spesso sotto guida radiologica, ecografica o clinica. L'esame istologico consente di porre diagnosi certa di carcinoma e di analizzare alcune caratteristiche biologiche: espressione di recettori (estrogenici, progestinici, HER2) e indice proliferativo (Ki67). In base ai valori di questi biomarcatori, i carcinomi mammari vengono suddivisi nei sottotipi: 1. luminali, esprimenti i recettori ormonali estrogenici e/o progestinici; 2. HER2-positivi a recettori ormonali negativi, 3. triplo negativi (HER2-negativi a recettori ormonali negativi). Nei tumori con dimensioni maggiori si fanno anche alcuni esami "di stadiazione" per escludere la presenza di metastasi in altri organi.

La maggior parte dei carcinomi mammari viene trattata in prima istanza con l'intervento chirurgico, che può essere conservativo (asportazione di una parte di mammella, esempio quadrantectomia) o di mastectomia (asportazione completa della mammella) e comprende una procedura diagnostica (biopsia del linfonodo sentinella) e/o terapeutica (svuotamento ascellare) sui linfonodi dell'ascella. L'intervento di quadrantectomia è in genere seguito da una radioterapia sulla mammella operata, mentre dopo mastectomia la radioterapia viene effettuata (su parete toracica e stazioni linfonodali adiacenti) solo in caso di grossi tumori o di coinvolgimento linfonodale.

Nei tumori localmente più avanzati si può eseguire una terapia farmacologica pre-chirurgica ("neoadiuvante") per ridurre le dimensioni del tumore e faci-

litare l'intervento chirurgico. Nei tumori operabili da subito la terapia farmacologica viene effettuata dopo l'intervento ("terapia adiuvante"), con lo scopo di eliminare eventuali cellule tumorali disseminate nell'organismo ancor prima dell'intervento stesso. Tali cure, riducendo il rischio di sviluppare metastasi, sono in grado di aumentare la sopravvivenza delle pazienti.

Dopo l'intervento si eseguono inoltre controlli periodici (follow up), in particolare una mammografia annuale.

In caso di ripresa metastatica della neoplasia, si effettuano trattamenti in sequenza con i vari farmaci potenzialmente efficaci in base al sottotipo di tumore. I farmaci utilizzati nel carcinoma mammario, scelti in base al sottotipo tumorale, appartengono a varie categorie: agenti ormonali (LHRH analoghi, tamoxifen, fulvestrant, inibitori dell'aromatasi), CDK4/6 inibitori (palbociclib, ribociclib, abemaciclib) e inibitori di mTOR (everolimus), utilizzati nei tumori luminali; farmaci anti-HER2 (trastuzumab, pertuzumab, T-DM1, lapatinib) nei tumori HER2-positivi; chemioterapia, utilizzata nei tumori triplo-negativi ma anche negli altri sottotipi.

Grazie ai trattamenti chirurgico, radiante e farmacologico adiuvante o neoadiuvante, complessivamente circa il 75% delle pazienti con carcinoma mammario operato va incontro a guarigione, con percentuali maggiori negli stadi più iniziali. Nelle pazienti con malattia metastatica, la sopravvivenza a 5 anni è di circa 25%.

Tabella 1. Incidenza e mortalità.

Periodo 2011-2015

	Incidenza	Mortalità
Numero casi/anno	796	145
% sul totale dei tumori	19,5	8,3
Numero casi totali	3.979	725
Tasso grezzo (per 100.000)	148,4	27,0
Tasso standardizzato (per 100.000)	144,5	25,9

Figura 1. Incidenza e mortalità: andamento temporale dei tassi. Periodo 1986-2020

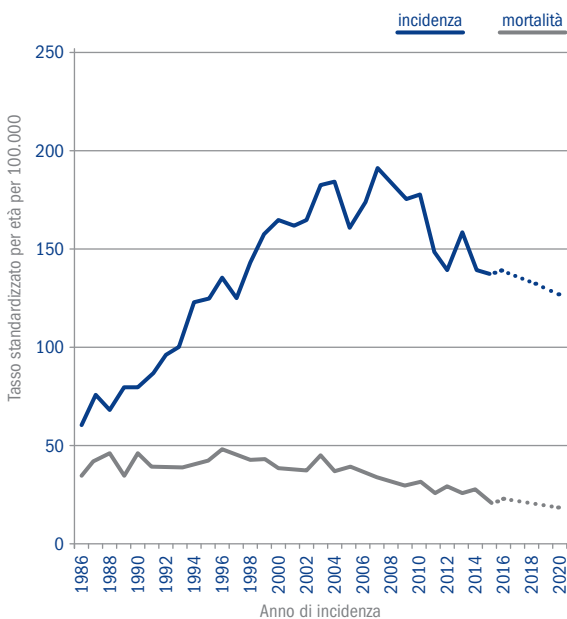


Figura 3. Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi per provincia. Coorte 2007-2011

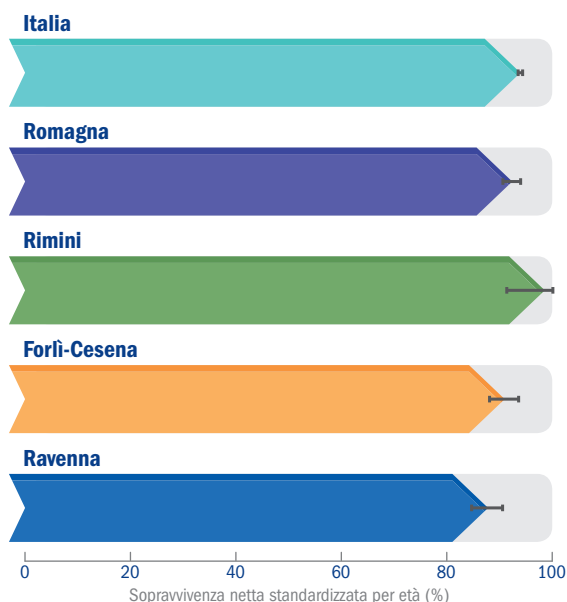


Tabella 2. Prevalenza al 01.01.2016

Anni di prevalenza	0-5	0-10	0-20
Numero casi	3.481	6.711	9.154
% sul totale dei tumori	28,4	32,6	32,7
Proporzione (per 100.000)	651,4	1.255,9	1.712,9

Figura 2. Incidenza e mortalità per provincia.

Periodo 2011-2015

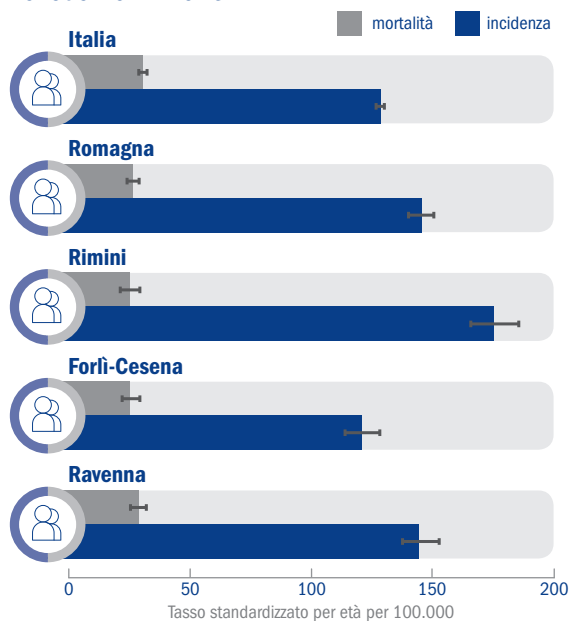
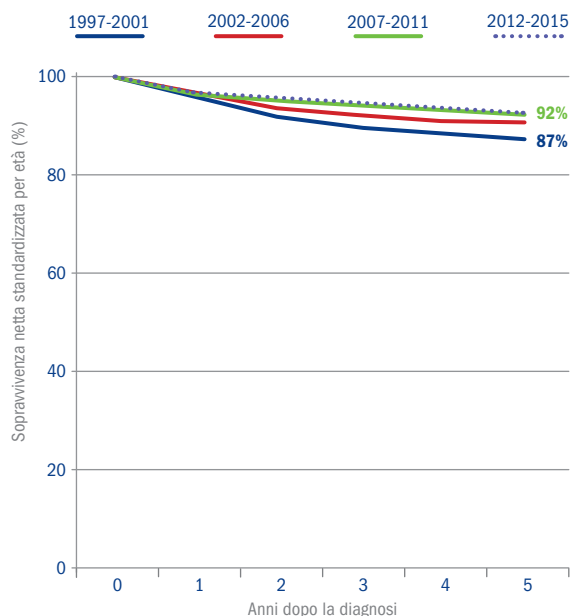


Figura 4. Sopravvivenza netta. Confronto tra coorti: 1997-2001, 2002-2006, 2007-2011, 2012-2015



Considerazioni epidemiologiche

di EMANUELE CROCKETTI

In anni recenti l'epidemiologia del tumore della prostata è stata rivoluzionata dall'introduzione del test per l'identificazione dell'Antigene Prostatico Specifico (PSA) che è rapidamente entrato nell'uso tra i comuni esami ematici di routine e che ha portato, in caso di valori elevati e di successivi esami biotici, all'identificazione di un gran numero di tumori prostatici, in gran parte asintomatici. L'incidenza negli USA in pochi anni è raddoppiata e anche in Italia si è assistito ad un incremento notevole dei tassi, che ha portato la prostata al primo posto dei tumori per frequenza. In Romagna il picco d'incidenza si è osservato a metà degli anni 2000. Nel frattempo il trial europeo ERSPC (www.erspc.org) ha prodotto un duplice risultato. Eseguire periodicamente il PSA e i successivi approfondimenti e trattamenti è associato ad una consistente riduzione della mortalità specifica. Però gli effetti collaterali legati ai trattamenti sono tanti e tali da controindicare l'introduzione di uno screening nella popolazione asintomatica. Il problema è che il tumore della prostata presenta una biologia complessa con una quota rilevante di forme che hanno tutte le caratteristiche dei tumori maligni, ma un andamento molto lento che, in molti casi, non influenzerà la vita delle persone. Queste forme, per il loro lento decorso, sono quelle più facilmente identificabili e per la prognosi spontaneamente buona, sono associate a sopravvivenze elevate. Rimane il dubbio se fosse stato più opportuno non identificarle e non esporre i pazienti agli effetti dei trattamenti (over-diagnosis e over-treatment). L'impossibilità di identificare queste forme blande da quelle meno numerose francamente aggressive, ha anche indirizzato verso approcci terapeutici più attendisti. La ricerca si sta attualmente concentrando verso l'individuazione di altri marcatori biologici, in grado di differenziare categorie di rischio per permettere una migliore gestione di ciascun paziente.

Considerazioni cliniche

di UGO DE GIORGI

Le cause reali alla base dello sviluppo del tumore prostatico sono tuttora sconosciute. Nonostante questo sono stati individuati alcuni fattori di rischio legati allo sviluppo di tale neoplasia. Un aumentato rischio di sviluppare tumore prostatico è stato registrato in caso di obesità, innalzamento dei livelli ormonali maschili, esposizione a fumo di sigaretta ed una dieta ricca di grassi animali e povera di frutta e verdura. Anche la storia familiare positiva per neoplasia prostatica in un familiare di primo grado rappresenta un fattore di rischio aumentato.

La diffusione del dosaggio ematico del PSA, esame semplice e poco costoso, ha portato ad un nettissimo incremento della diagnosi di neoplasie prostatiche, anche di quei casi a bassa aggressività non necessariamente meritevoli di un trattamento (chirurgico, radioterapico od ormonale) specifico. La diagnosi, sospettata su base clinica (esplorazione rettale) e biochimica (PSA), deve essere confermata dalla biopsia prostatica, una manovra eseguita in ambito urologico che consente di diagnosticare il tumore della prostata e di verificarne alcune caratteristiche come il grado di differenziazione (score di Gleason), importanti per pianificare il trattamento sul tumore primitivo o la semplice indicazione a sorveglianza periodica del paziente. Alla diagnosi di tumore prostatico, una volta esclusa una diffusione a distanza della malattia (extra-pelvica), il paziente andrebbe inquadrato in ambito multidisciplinare onco-urologico per meglio pianificare il trattamento sulla prostata affetta da neoplasia. Ad oggi il trattamento consiste nella prostatectomia radicale o nella radioterapia a seconda di alcune caratteristiche del paziente e della malattia che possano rendere maggiormente indicata una tecnica rispetto all'altra, e non ultimo dalla preferenza del paziente, correttamente informato dei pro e dei contro di entram-

bi i trattamenti. In caso di trattamento chirurgico, le caratteristiche del tumore asportato determineranno la necessità o meno di trattamenti complementari alla chirurgia come radioterapia od ormonoterapie adiuvanti.

In caso la malattia si presenti fin da subito con metastasi a distanza l'indicazione è quella di intraprendere un trattamento ormonale sistemico che consiste nell'iniezione periodica di un farmaco che abbassa il testosterone nel sangue, l'ormone che stimola la proliferazione delle cellule di carcinoma prostatico. In quest'ultimo caso, recenti dati scientifici indicano che un trattamento di radioterapia sul tumore primitivo possa dare beneficio sulla sopravvivenza dei pazienti, anche in presenza di malattia "oligometastatica" all'esordio, ovvero di presenza di basso carico di malattia al di fuori della prostata nel momento della diagnosi di tumore prostatico. Un trattamento chemioterapico all'esordio della malattia, ovvero quando quest'ultima si presenti ancora in fase di sensibilità alle terapie ormonali, trova indicazione da recenti studi che hanno mostrato come 6 cicli di docetaxel in pazienti con malattia metastatica ad alto carico portino ad un sensibile incremento della sopravvivenza rispetto alla sola terapia ormonale.

La prima fase della malattia tumorale della prostata

in fase metastatica si manifesta in genere con una buona risposta alla terapia ormonale di deprivazione androgenica; questa prima fase è definita come fase di "ormono-sensibilità". In corso di tale terapia, tuttavia, il PSA può incrementare e la malattia può evolvere passando così alla fase di malattia "ormono-resistente" o "castrazione-resistente". In tale caso sono disponibili molti trattamenti che si affiancano alla terapia di deprivazione androgenica che consistono sia in trattamenti orali ormonali di ultima generazione (abiraterone ed enzalutamide) sia in trattamenti chemioterapici (docetaxel, cabazitaxel), sia in trattamenti mirati alle metastasi ossee di terapia radiometabolica (Radio223). Tali trattamenti hanno rivoluzionato la terapia del tumore prostatico negli ultimi anni ed hanno consentito di cronicizzare l'andamento del tumore prostatico consentendo anche, in molti casi, sopravvivenze molto lunghe ai pazienti affetti da tale problematica. Non ci sono dati su quale sia la migliore sequenza di utilizzo di tali farmaci e nemmeno di confronto di efficacia tra di loro. La scelta sulla sequenza di farmaci da utilizzare deve essere presa dall'oncologo in base a specifiche caratteristiche della malattia e del paziente, tenendo in considerazione molti fattori come l'età, le comorbidità nonché i potenziali effetti collaterali attesi.

Tabella 1. Incidenza e mortalità.

Periodo 2011-2015

	Incidenza	Mortalità
Numero casi/anno	210	67
% sul totale dei tumori	5,1	3,8
Numero casi totali	1.051	336
Tasso grezzo (per 100.000)	39,2	12,5
Tasso standardizzato (per 100.000)	37,3	12,0

Figura 1. Incidenza e mortalità: andamento temporale dei tassi. Periodo 1986-2020

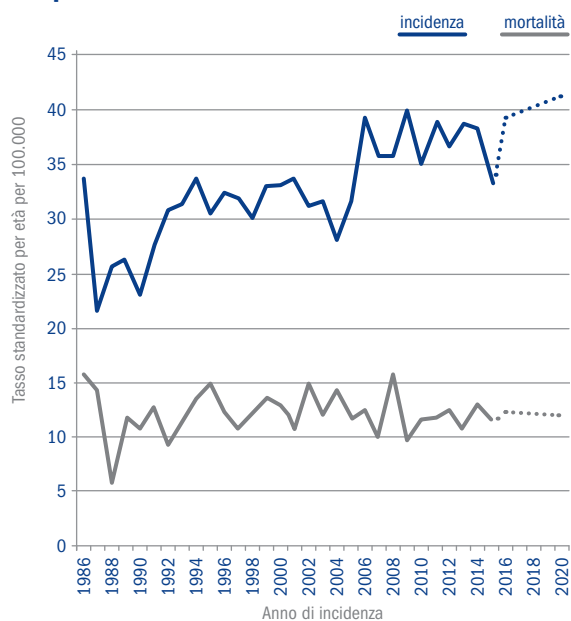


Figura 3. Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi per provincia. Coorte 2007-2011

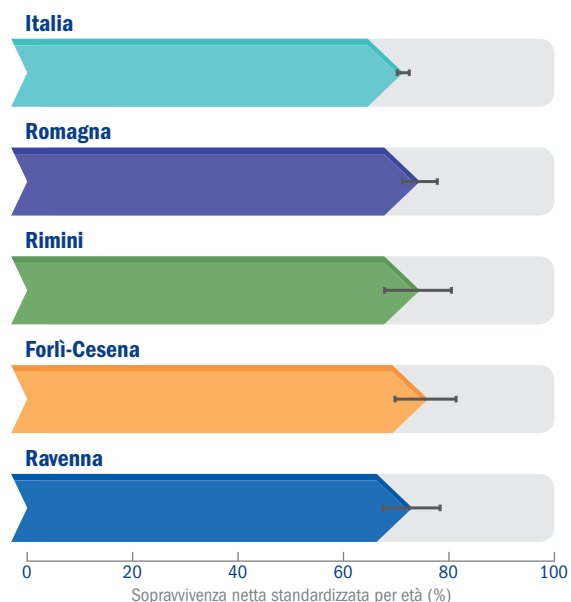


Tabella 2. Prevalenza al 01.01.2016

Anni di prevalenza	0-5	0-10	0-20
Numero casi	787	1.319	1.795
% sul totale dei tumori	6,4	6,4	6,4
Proporzione (per 100.000)	147,3	246,9	336,0

Figura 2. Incidenza e mortalità per provincia. Periodo 2011-2015

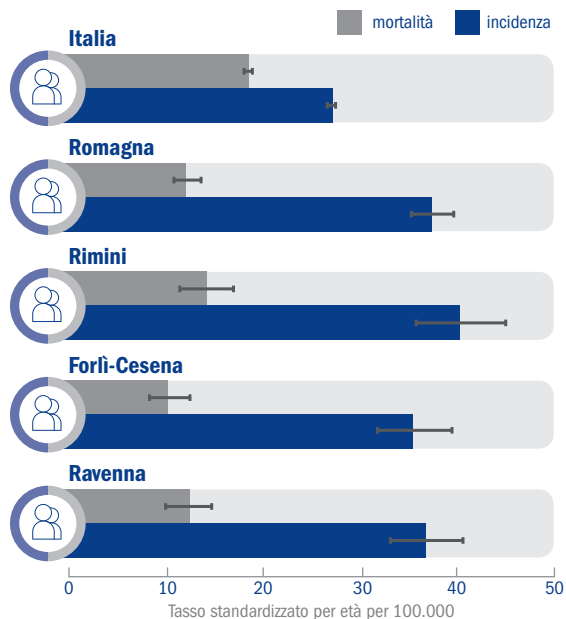


Figura 4. Sopravvivenza netta. Confronto tra coorti: 1997-2001, 2002-2006, 2007-2011, 2012-2015

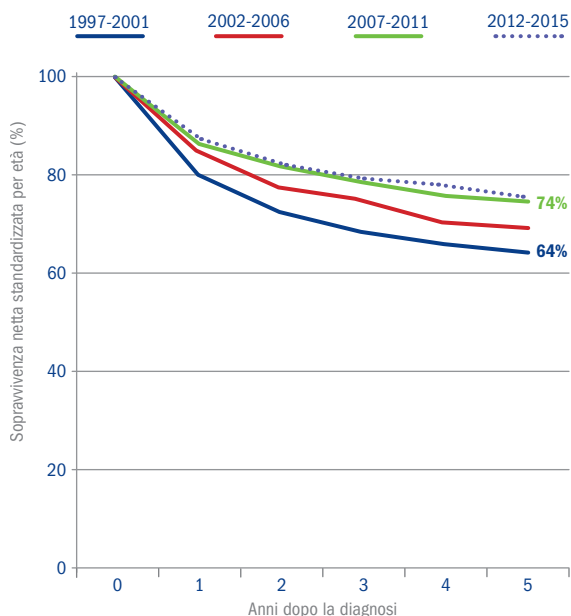


Tabella 1. Incidenza e mortalità.

Periodo 2011-2015

	Incidenza	Mortalità
Numero casi/anno	105	31
% sul totale dei tumori	2,9	2,2
Numero casi totali	526	156
Tasso grezzo (per 100.000)	18,5	5,5
Tasso standardizzato (per 100.000)	15,2	4,0

Figura 1. Incidenza e mortalità: andamento temporale dei tassi. Periodo 1986-2020

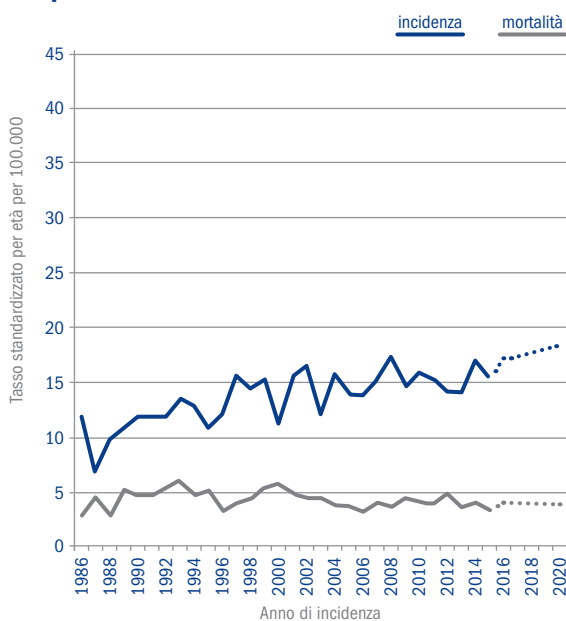


Tabella 2. Prevalenza al 01.01.2016

Anni di prevalenza	0-5	0-10	0-20
Numero casi	387	665	994
% sul totale dei tumori	3,1	3,2	3,2
Proporzione (per 100.000)	67,9	116,6	174,3

Figura 2. Incidenza e mortalità per provincia. Periodo 2011-2015

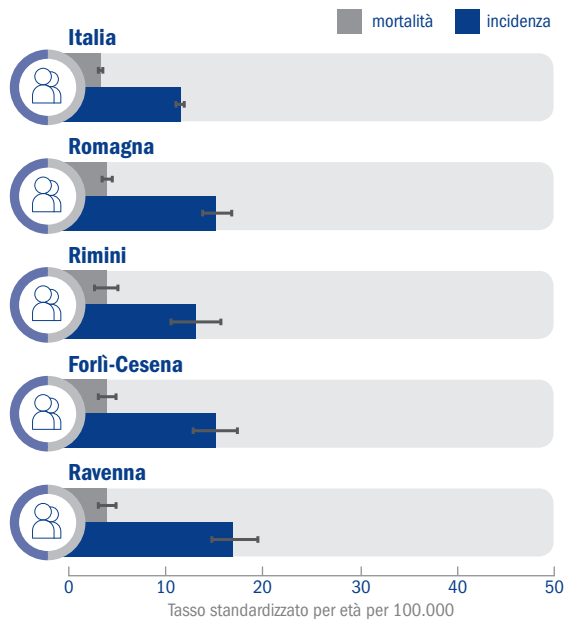


Figura 3. Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi per provincia. Coorte 2007-2011

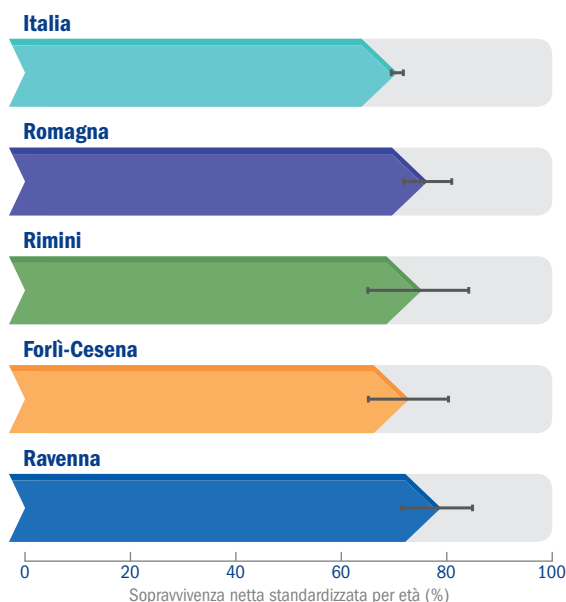
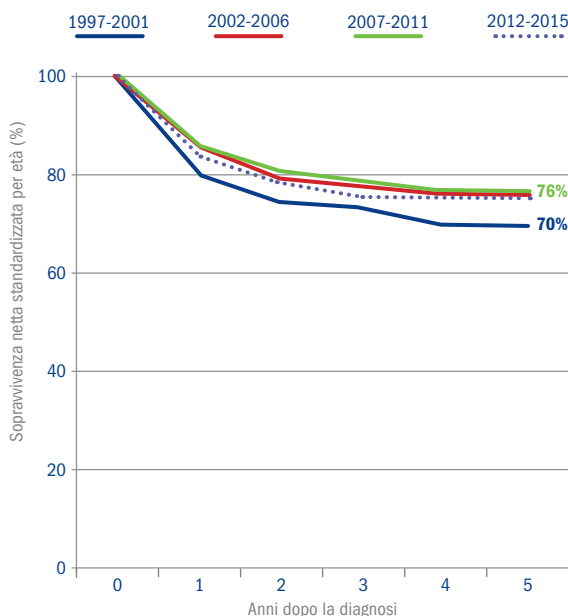


Figura 4. Sopravvivenza netta. Confronto tra coorti: 1997-2001, 2002-2006, 2007-2011, 2012-2015



Considerazioni epidemiologiche

di EMANUELE CROCKETTI

La gran parte dei tumori del rene (85%) riguardano il parenchima mentre una quota minoritaria insorge dalla pelvi e dalle vie urinarie.

L'incidenza di questo tumore è, anche in Romagna, più elevata negli uomini che tra le donne (i tassi sono circa doppi fra i primi). A questo possono contribuire, tra i fattori eziologici, il fumo di sigaretta e alcune esposizioni di tipo occupazionale e ambientale. Un ruolo rilevante è svolto anche dal sovrappeso e dall'obesità. L'incidenza in Romagna è in aumento nel tempo, sia tra gli uomini che tra le donne. Nel recente passato un ruolo all'aumento delle diagnosi è stato attribuito alla diffusione degli esami ecografici e in genere delle tecniche d'imaging effettuate anche per altri motivi che hanno portato alla diagnosi di forme renali insospettate. L'incidenza è più elevata in Romagna rispetto al valore medio italiano, ma la mortalità è più bassa (uomini). La mortalità in Romagna, così come in Italia, è stabile tra gli uomini e in riduzione tra le donne. La sopravvivenza è intorno al 75% a 5 anni dalla diagnosi nei due sessi. Non esistono attività di diagnosi precoce se non quelle indirizzate ai portatori di alcune sindromi genetiche associate ad un rischio particolarmente elevato di tumori renali (ad esempio Von Hippel Lindau). La prevenzione primaria trova invece ampio spazio per ridurre il rischio specifico, ad esempio con l'astensione dal fumo, la protezione da esposizioni occupazionali e ambientali a cancerogeni (arsenico), il controllo del peso corporeo.

Considerazioni cliniche

di UGO DE GIORGI

I meccanismi biologici alla base dello sviluppo dei tumori renali non sono ad oggi completamente noti. Si sa che il fumo di sigaretta, l'obesità, l'ipertensione arteriosa e l'esposizione ad agenti tossici ambientali (amianto, piombo) sono fattori che aumentano il rischio di insorgenza di tumori renali. I fattori di rischio per lo sviluppo dei tumori delle altre vie urinarie extra-vescicali sono più assimilabili a quelli descritti per il tumore vescicale, dato che tali strutture sono ricoperte dalle stesse cellule che ricoprono la parete della vescica, e sono il fumo di sigaretta in primis ed anche l'esposizione prolungata a sostanze derivate dal benzene, coloranti, gomme e vernici. In rari casi di tumori renali bilaterali e ad insorgenza giovanile può esserci alla base una rara malattia ereditaria come la sindrome di von Hippel-Lindau.

Il tumore renale e delle vie urinarie può avere un esordio subdolo caratterizzato da pochi sintomi, motivo per cui spesso la diagnosi è incidentale, cioè viene fatta in corso di accertamenti per altre cause ed a volte può essere tardiva, cioè fatta quando il tumore si è già esteso al di fuori del rene oppure ad organi a distanza (polmone, fegato, linfonodi, osso ecc.). Alcuni sintomi di esordio della malattia possono essere l'ematuria, ovvero la presenza di sangue nelle urine che può essere visibile (macroscopica) o valutabile solo con l'esame chimico-fisico delle urine (microscopica), il dolore lombare spesso gravativo oppure più acuto e assimilabile a coliche renali. La diagnosi di tumore renale passa in genere da un'ecografia addominale, esame piuttosto semplice che può generare il sospetto con il riscontro di una massa renale che in genere viene approfondita con esami diagnostici di secondo livello (ad esempio TAC o Risonanza Magnetica addominale). Tali esami permettono di definire meglio la massa tumorale

e di valutare anche eventuale estensione della malattia a distanza all'interno dell'addome (linfonodi e fegato in particolare). La stadiazione di solito prevede un completamento anche con TAC del torace ed eventualmente con scintigrafia ossea che permettono di escludere la presenza di metastasi a livello toracico ed osseo rispettivamente.

In caso di malattia confinata unicamente al rene o alla pelvi renale l'indicazione è chirurgica, ovvero ad eseguire l'asportazione del rene interessato dalla massa tumorale. In casi selezionati, in caso di tumori molto piccoli, può essere presa in considerazione la nefrectomia parziale che permette di "risparmiare" parte del rene senza compromettere la radicalità oncologica dell'intervento. Possono essere asportati linfonodi se macroscopicamente interessati dalla neoplasia in caso di tumore ad origine renale, vengono in genere asportati di routine se il tumore origina dalle vie urinarie.

Ad oggi non ci sono trattamenti medici approvati per il trattamento adiuvante successivo alla chirurgia del tumore ad origine dal tessuto renale. Numerosi studi hanno valutato il ruolo di alcuni farmaci come trattamento adiuvante dopo la chirurgia, ma tali studi hanno dato esito negativo, pertanto ad oggi un paziente operato di tumore renale, al di fuori di studi clinici sperimentali, viene seguito soltanto con controlli periodici clinici e strumentali.

In caso di recidiva a distanza di tumore renale in precedenza asportato oppure in caso di esordio della malattia già in fase inoperabile o metastatica, sono disponibili ad oggi numerose alternative terapeutiche, che consistono in farmaci a bersaglio molecolare a somministrazione orale ed in farmaci immunomodulanti, trattamenti questi ultimi che tolgono un freno al sistema immunitario del paziente, stimolandolo ad attivarsi nei confronti delle cellule tumorali. Ad oggi la prima linea di trattamento consiste in un farmaco inibitore delle tirosin-chinasi (sunitinib o pazopanib) mentre le linee successive possono avvalersi di terapie approvate di recente come nivolumab e cabozantinib, che hanno dimostrato di aumentare la sopravvivenza rispetto a terapie standard, comunque considerabili in linee successive di trattamento. Tale panorama terapeutico sarà a breve modificato dalla prossima entrata in uso di combinazioni di immunoterapici (nivolumab + ipilimumab) e dalla verosimile approvazione futura di combinazioni tra farmaci immunoterapici ed inibitori delle proteine tirosin-chinasi, farmaci ad oggi utilizzati separatamente ma che in combinazione sembrano dare risultati estremamente promettenti.

I tumori delle vie urinarie sono, da un punto di vista dei trattamenti chemioterapici in generale, assimilabili ai tumori vescicali e per questo affrontati nello specifico capitolo.

TUMORE DELLA VESCICA

MASCHI

Tabella 1. Incidenza e mortalità.

Periodo 2011-2015

	Incidenza	Mortalità
Numero casi/anno	451	92
% sul totale dei tumori	11,1	5,3
Numero casi totali	2.257	459
Tasso grezzo (per 100.000)	84,1	17,1
Tasso standardizzato (per 100.000)	80,6	16,5

Figura 1. Incidenza e mortalità: andamento temporale dei tassi. Periodo 1986-2020

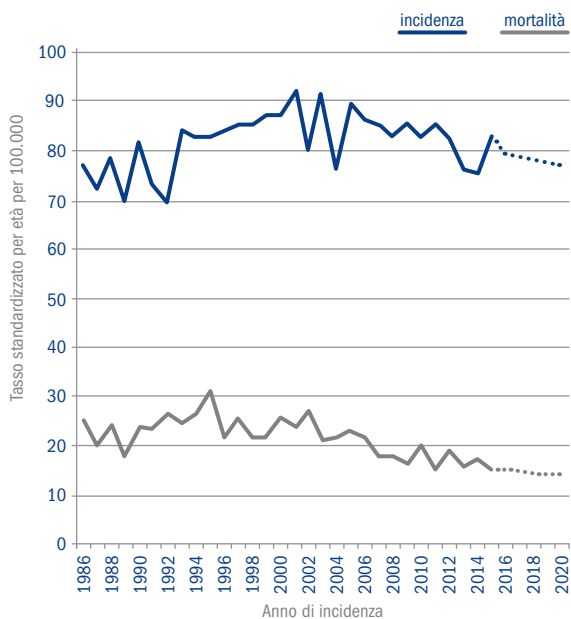


Figura 3. Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi per provincia. Coorte 2007-2011

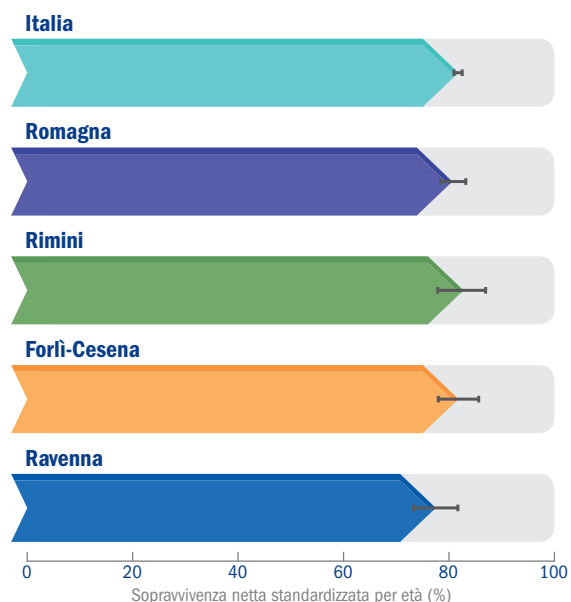


Tabella 2. Prevalenza al 01.01.2016

Anni di prevalenza	0-5	0-10	0-20
Numero casi	1.714	2.897	4.116
% sul totale dei tumori	14,0	14,1	14,7
Proporzione (per 100.000)	320,7	542,0	770,3

Figura 2. Incidenza e mortalità per provincia. Periodo 2011-2015

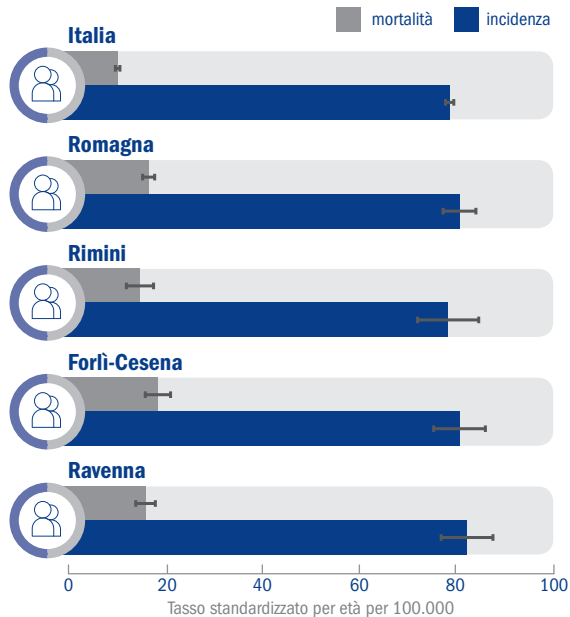


Figura 4. Sopravvivenza netta. Confronto tra coorti: 1997-2001, 2002-2006, 2007-2011, 2012-2015

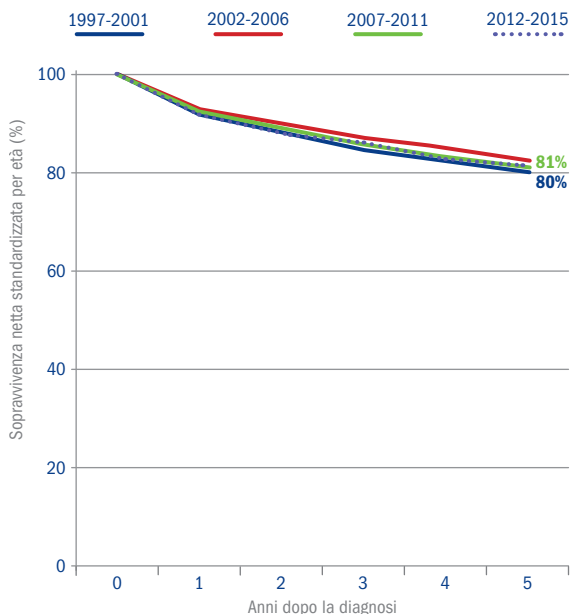


Tabella 1. Incidenza e mortalità.

Periodo 2011-2015

	Incidenza	Mortalità
Numero casi/anno	121	27
% sul totale dei tumori	3,3	1,9
Numero casi totali	603	137
Tasso grezzo (per 100.000)	21,2	4,8
Tasso standardizzato (per 100.000)	16,9	3,2

Figura 1. Incidenza e mortalità: andamento temporale dei tassi. Periodo 1986-2020

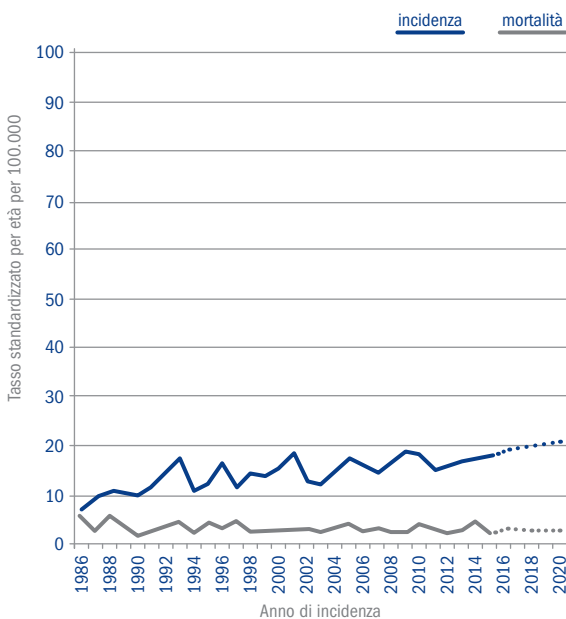


Tabella 2. Prevalenza al 01.01.2016

Anni di prevalenza	0-5	0-10	0-20
Numero casi	461	767	1.098
% sul totale dei tumori	3,7	3,6	3,5
Proporzione (per 100.000)	80,8	134,6	192,7

Figura 2. Incidenza e mortalità per provincia. Periodo 2011-2015

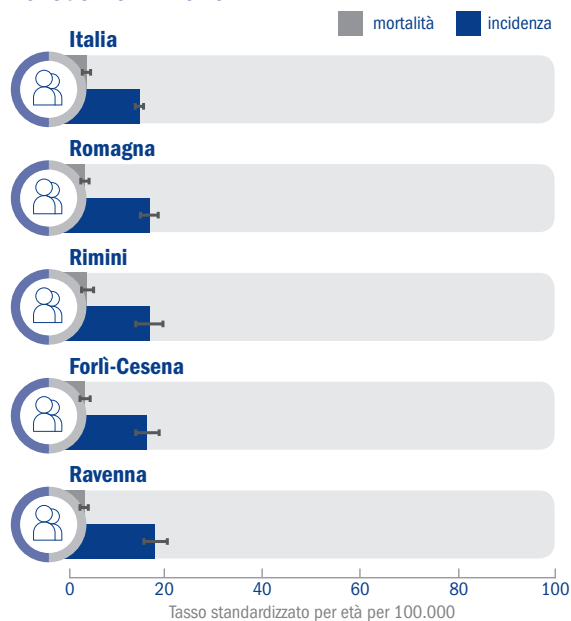


Figura 3. Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi per provincia. Coorte 2007-2011

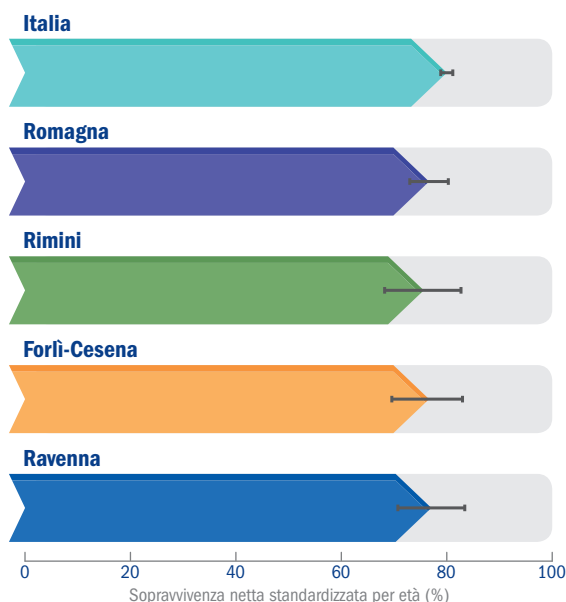
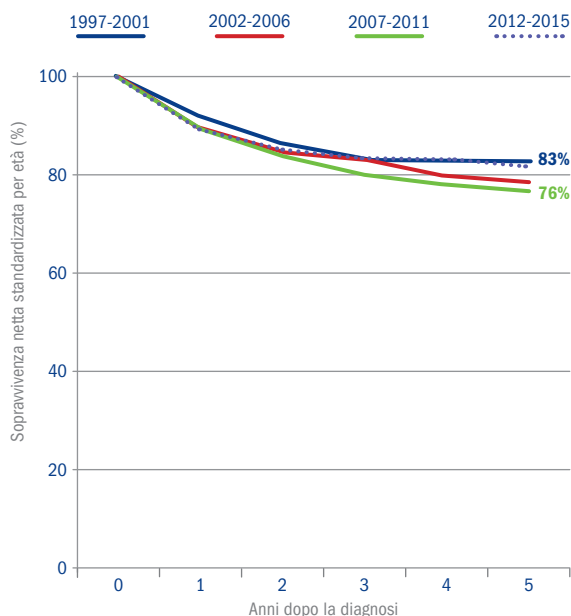


Figura 4. Sopravvivenza netta. Confronto tra coorti: 1997-2001, 2002-2006, 2007-2011, 2012-2015



Considerazioni epidemiologiche

di EMANUELE CROCKETTI

Il tumore dell'urotelio vescicale si colloca al 4° posto per frequenza fra gli uomini (11,1%) e al 10° (3,3%) fra le donne della Romagna, con un peso percentuale che corrisponde a quello osservato in Italia. È 3-4 volte più frequente fra gli uomini rispetto alle donne. Riconosce diversi fattori di rischio, fra questi un ruolo preminente è svolto dal fumo di tabacco e dall'esposizione a sostanze chimiche che rappresentano di solito un rischio occupazionale (esempio, amine aromatiche); tra gli altri fattori si cita la presenza di arsenico (carcinogeno del Gruppo 1) come inquinante nelle acque potabili. L'andamento differenziato dell'incidenza, 1986-2020, fra uomini (stabile) e donne (in crescita) in Romagna riproduce, presumibilmente, l'effetto della diversa esposizione al fumo di sigaretta.

Il tumore della vescica presenta da sempre problemi di confrontabilità fra Registri legati alla disponibilità di informazioni nel referto anatomopatologico, che permettano la chiara distinzione fra forme infiltranti e forme non infiltranti. Le ultime rappresentano, infatti, una quota rilevante del totale della patologia. Anche l'andamento della sopravvivenza è presumibile che rappresenti una migliore definizione nel tempo delle lesioni infiltranti. La sopravvivenza è relativamente buona, intorno all'80% a 5 anni. Questo porta ad un accumulo nella popolazione di soggetti che hanno avuto questa diagnosi, pari, in Romagna, a oltre 5.000 cittadini/e che hanno avuto la diagnosi negli ultimi 20 anni.

Considerazioni cliniche

di UGO DE GIORGI

Il tumore della vescica è una neoplasia che origina dalle cellule di rivestimento di tale organo ed ha come principali fattori di rischio il fumo di sigaretta, l'esposizione a sostanze chimiche industriali (coloranti derivati dall'anilina, alluminio, amine aromatiche, benzidine), gli insulti infiammatori cronici (ad esempio da infezioni) e la pregressa radioterapia pelvica. Il sintomo più classico del tumore vescicale è l'ematuria che può essere sia visibile ovvero macroscopica, che invisibile e riscontrabile quindi solo con un esame urine. Un test diagnostico potenzialmente utile è la citologia urinaria, esame che, analizzando le cellule di sfaldamento del sedimento urinario, può riscontrare la presenza di cellule atipiche orientando la diagnosi. La diagnosi definitiva tuttavia viene fatta con la cistoscopia, esame che permette di visualizzare direttamente le pareti vescicali. Esami strumentali di secondo livello come TAC, Risonanza magnetica e PET con Fluorodesossiglucosio (FDG) possono trovare un impiego nella stadiazione del paziente con tumore vescicale, per escludere un interessamento metastatico a distanza.

La fase localizzata del tumore vescicale viene gestita in ambito urologico. Il Chirurgo Urologo, a seconda del riscontro cistoscopico, può decidere se procedere alla resezione trans ureterale della vescica (TURV), manovra con cui esegue l'asportazione dell'area tumorale che poi verrà analizzata per valutare la reale estensione del tumore nella parete della vescica. I tumori che non raggiungono la tonaca muscolare sono definiti "superficiali" o "non invasivi" e vengono seguiti con controlli endoscopici, potendo avere, in questo caso, la tendenza alla recidiva anche multipla. Il Chirurgo Urologo potrà ripetere se fattibile la TURV in caso di prima resezione incompleta o di recidiva tumorale locale. Per ridurre il rischio di recidiva dei tumori vescicali superficiali esistono trat-

tamenti locali endovesicali, sia con chemioterapici (ad esempio mitomicina C, epirubicina) che con agenti biologici (Bacillo di Calmette-Guerin, BCG), che hanno l'obiettivo di stimolare una risposta infiammatoria a livello della parete vescicale al fine di prevenire il ripresentarsi del tumore. In caso di recidive ostinate o di cambiamento delle caratteristiche della recidiva tumorale in senso peggiorativo, può essere presa in considerazione l'asportazione completa della vescica (cistectomia radicale).

Nel caso in cui, in seguito ad una TURV o per caratteristiche cliniche ed endoscopiche della neoplasia, venga riscontrato un tumore che invade la tonaca muscolare, si parla di tumore "invasivo" o "muscolo infiltrante". In tal caso le alternative terapeutiche consistono nella cistectomia radicale ed eventuale chemioterapia post operatoria adiuvante o nella chemioterapia preoperatoria neoadiuvante, trattamento endovenoso a base di platino-derivati che ha lo scopo di ridurre il carico tumorale favorendo la successiva chirurgia della vescica.

In pazienti giudicati non operabili per caratteristiche cliniche può essere presa in considerazione un trattamento radioterapico vescicale ed eventuale chemioterapia sistemica se ritenuto indicato.

Il trattamento del tumore vescicale avanzato o metastatico ha lo scopo di controllare la malattia onco-

logica prevenendone i sintomi che una sua evoluzione potrebbe causare e prevede una terapia chemioterapica sistemica a base di cisplatino, o carboplatino come seconda scelta in pazienti non candidabili a trattamento con cisplatino, in genere associato a gemcitabina.

Recenti dati della letteratura scientifica hanno aperto la strada all'utilizzo di una nuova categoria di farmaci per questi tumori: i farmaci immunomodulanti (immuno-checkpoint inhibitors). Questi farmaci rimuovono un freno al sistema immunitario del paziente, stimolandolo ad attivarsi ed a combattere le cellule maligne riconosciute come estranee. Sono una categoria di farmaci già in uso in altre patologie oncologiche (tumori polmonari, renali, melanomi) che saranno a breve disponibili anche per i tumori di origine vescicale, in una prima fase per i pazienti già trattati con chemioterapia standard.

Opzioni chemioterapiche di ulteriore linea consistono in vinflunina e taxani, utilizzabili in pazienti in progressione alla chemioterapia a base di platino-derivati e giudicati dall'oncologo in condizioni di ricevere ulteriori trattamenti oncologici.

Le considerazioni sopra elencate sono estendibili anche ai tumori delle altre vie urinarie in fase metastatica, che vengono in genere trattati come i tumori vescicali.

Tabella 1. Incidenza e mortalità.

Periodo 2011-2015

	Incidenza	Mortalità
Numero casi/anno	77	3
% sul totale dei tumori	1,9	0,2
Numero casi totali	385	16
Tasso grezzo (per 100.000)	14,4	0,6
Tasso standardizzato (per 100.000)	13,7	0,6

Tabella 2. Prevalenza al 01.01.2016

Anni di prevalenza	0-5	0-10	0-20
Numero casi	363	687	909
% sul totale dei tumori	3,0	3,3	3,2
Proporzione (per 100.000)	67,9	128,6	170,1

Figura 1. Incidenza e mortalità: andamento temporale dei tassi. Periodo 1986-2020

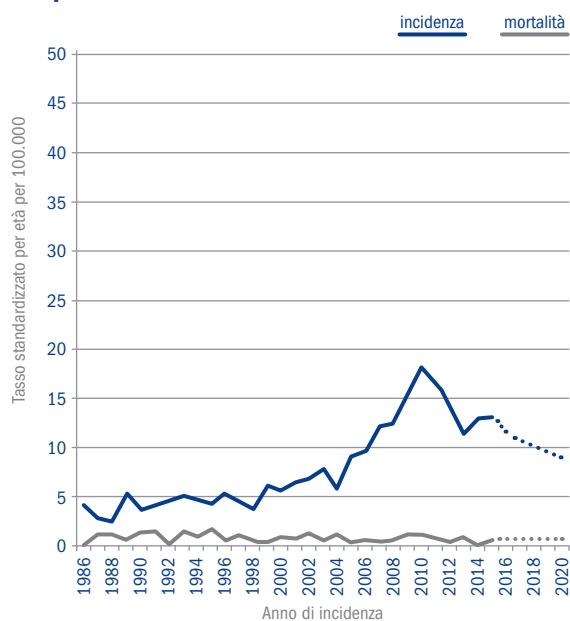


Figura 2. Incidenza e mortalità per provincia. Periodo 2011-2015

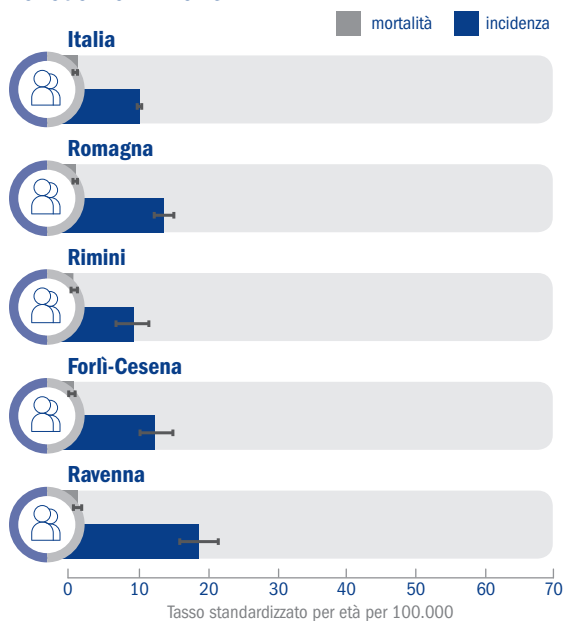


Figura 3. Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi per provincia. Coorte 2007-2011

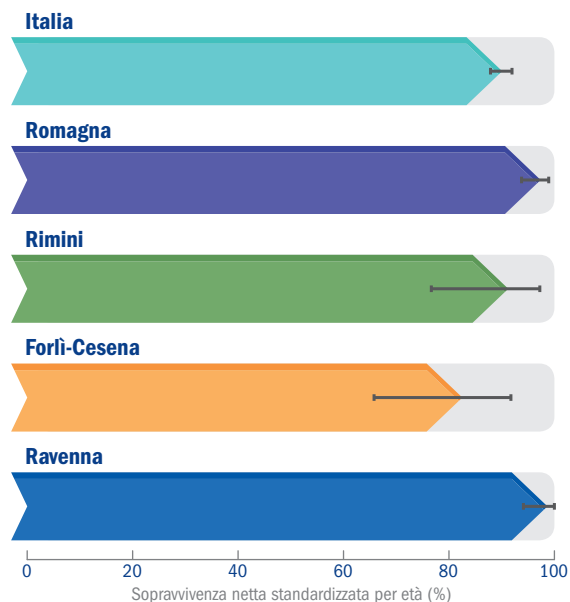


Figura 4. Sopravvivenza netta. Confronto tra coorti: 1997-2001, 2002-2006, 2007-2011, 2012-2015

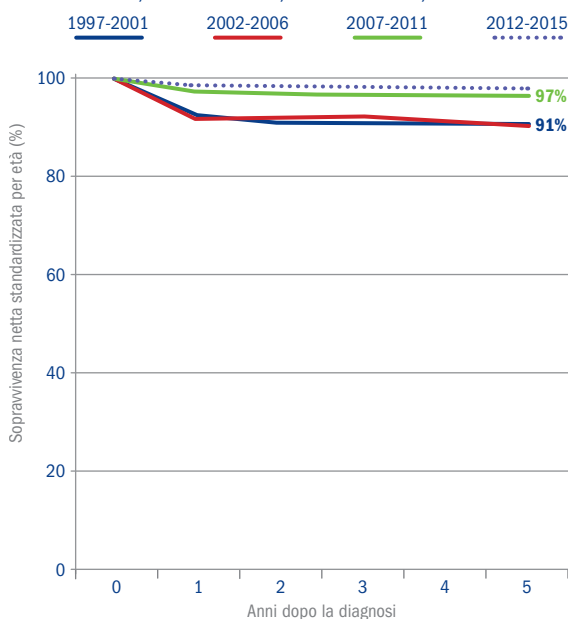


Tabella 1. Incidenza e mortalità.

Periodo 2011-2015

	Incidenza	Mortalità
Numero casi/anno	206	5
% sul totale dei tumori	5,6	0,3
Numero casi totali	1.031	23
Tasso grezzo (per 100.000)	36,2	0,8
Tasso standardizzato (per 100.000)	34,9	0,6

Figura 1. Incidenza e mortalità: andamento temporale dei tassi. Periodo 1986-2020

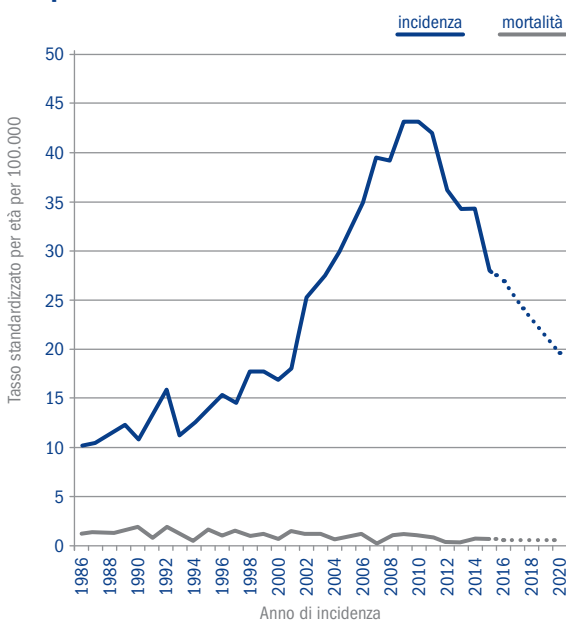


Figura 3. Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi per provincia. Coorte 2007-2011

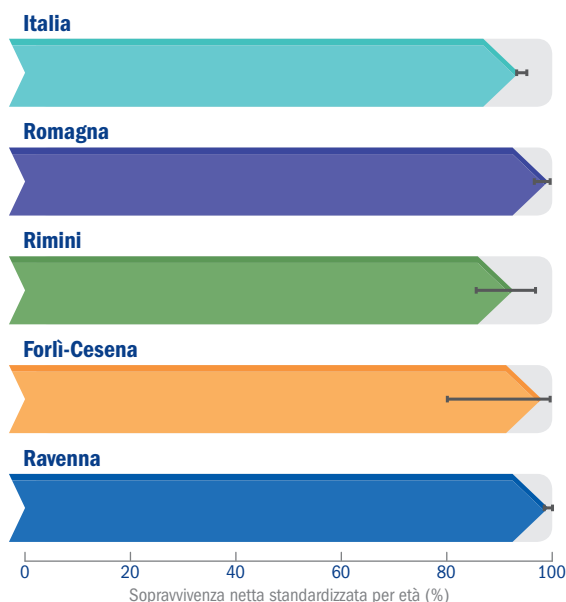


Tabella 2. Prevalenza al 01.01.2016

Anni di prevalenza	0-5	0-10	0-20
Numero casi	1.012	2.086	3.048
% sul totale dei tumori	8,2	9,9	9,8
Proporzione (per 100.000)	177,5	366,0	534,7

Figura 2. Incidenza e mortalità per provincia. Periodo 2011-2015

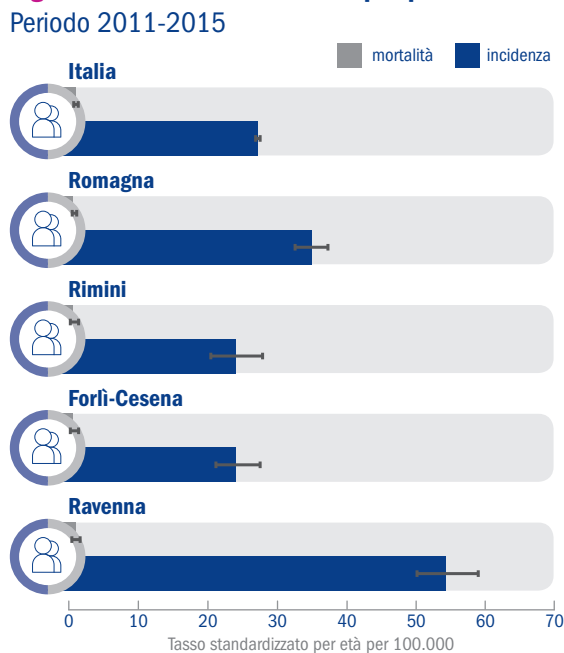
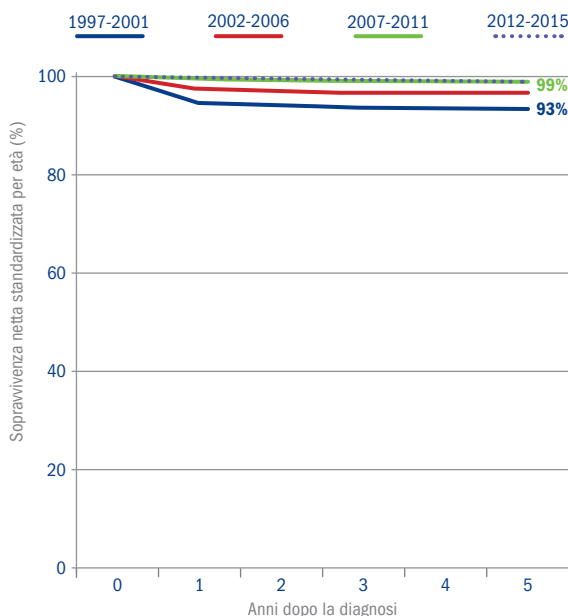


Figura 4. Sopravvivenza netta. Confronto tra coorti: 1997-2001, 2002-2006, 2007-2011, 2012-2015



Considerazioni epidemiologiche

di LAURO BUCCHI

Da decenni, l'incidenza del cancro della tiroide è aumentata costantemente in buona parte del mondo occidentale, più rapidamente per le donne, ma con forti differenze tra un Paese e l'altro e al loro interno. Contemporaneamente, la mortalità è diminuita quasi senza eccezioni, anche se questa tendenza ha lasciato il posto a una stabilizzazione in alcuni Paesi. L'Italia è uno dei Paesi dove i tassi sono tra i più alti su scala mondiale e sono ancora in aumento. La Romagna, a sua volta, è una delle aree Italiane a più alto rischio, con tassi che toccano il picco nella provincia di Ravenna. Tuttavia, la Romagna si distingue per due ragioni: un'accelerazione improvvisa dell'aumento d'incidenza tra il 2005 e il 2010 e, soprattutto, una rapida caduta da allora in poi. Questa inversione di tendenza, che ha lasciato la mortalità pressoché immutata, non è mai stata riportata in altre popolazioni. Secondo l'interpretazione corrente, variazioni e differenze nella prevalenza dei fattori di rischio non possono spiegare né l'aumento d'incidenza né la sua eterogeneità tra paesi e regioni. Questi sono attribuiti al fatto che dal 50% al 75% dei cancri tiroidei sarebbero overdiagnosticati (cancro che non sarebbero mai diventati né sintomatici né letali). In altre parole, sarebbero i progressi diagnostici e un aumento della sorveglianza medica a spiegare l'aumento dell'incidenza. L'inversione del trend dell'incidenza sarebbe spiegabile, a sua volta, con una riduzione della pressione diagnostica negli anni più recenti. I tassi di sopravvivenza sono altissimi, superiori al 95% per i pazienti maschi e prossimi al 100% per le pazienti femmine. Questo supporta l'ipotesi che una parte sostanziale dei cancri tiroidei sia overdiagnosticata.

Considerazioni cliniche

di TONI IBRAHIM

I tumori della tiroide possono essere classificati in tre categorie in base all'origine e al grado di differenziazione:

1. I carcinomi differenziati, che originano dalla cellula follicolare tiroidea (i carcinomi papillari, i carcinomi follicolari e forme più rare come il carcinoma a cellule di Hürtle)
2. Il carcinoma midollare che origina dalle cellule C parafollicolari
3. Il carcinoma indifferenziato o anaplastico, molto raro e a prognosi infausta.

I principali fattori di rischio sono sia ambientali che genetici e ormonali. L'interazione di questi elementi e il perfezionamento degli esami diagnostici hanno determinato un aumento dell'incidenza nella diagnosi di tale patologia.

La ghiandola tiroide concentra lo iodio introdotto con l'alimentazione e per tale motivo risulta particolarmente suscettibile al danneggiamento del DNA in caso di iodio radioattivo. In particolare è stato osservato un incremento di riarrangiamenti degli oncogeni RET e TRK. Per contro anche la carenza di iodio determina uno stimolo proliferativo da parte del TSH. Questi meccanismi stanno alla base della patogenesi delle forme differenziate.

Il carcinoma midollare è maggiormente legato a forme genetiche in particolare le mutazioni a carico dell'oncogene RET sono causa sia delle forme sporadiche che ereditarie (sindromi MEN). I fattori di rischio per il carcinoma anaplastico sono pressoché sconosciuti.

Il trattamento dei tumori della tiroide prevede l'interazione di diversi specialisti e l'integrazione di diversi trattamenti e non può prescindere dalla presa in carico del paziente da parte di un gruppo multidisciplinare dedicato.

Nelle forme differenziate la terapia chirurgica rive-

ste un ruolo fondamentale e ha un intento guaritivo. L'approccio più frequente è la tiroidectomia totale mentre un intervento meno esteso può essere riservato in casi particolari per ridurre le complicanze metaboliche (ipoparatiroidismo) e anatomiche (paralisi del nervo ricorrente). La chirurgia palliativa può avere un ruolo ma l'indicazione deve essere discussa da un gruppo multidisciplinare dedicato alla patologia.

Il trattamento post-chirurgico con iodio 131 è indicato in tutti i portatori di residuo tiroideo post tiroidectomia totale e/o di metastasi funzionali di carcinomi differenziati. In assenza di terapia ormonale sostitutiva, la produzione di TSH si incrementa in risposta al deficit di ormone tiroideo e ciò stimola il tessuto tiroideo ad introitare lo iodio radioattivo. In caso di evidenza di captazioni patologiche, si ottiene quella che viene definita "siderazione" (ablazione) del tessuto tiroideo e la distruzione di eventuali focolai neoplastici residui. Non vi è nessuna indicazione in caso di carcinomi midollari e nei carcinomi anaplastici.

La radioterapia ha un ruolo come trattamento palliativo o in casi selezionati come terapia adiuvante nel-

le forme differenziate. Nel carcinoma anaplastico la radioterapia in combinazione con la chemioterapia è indicata sia in neoadiuvante, in caso di controllo di malattia loco regionale avanzata, sia in adiuvante in caso di intervento R0/R1.

L'impiego della chemioterapia oggi è limitato a trattamenti postoperatori combinati con la radioterapia nel carcinoma anaplastico e a pazienti non suscettibili di un trattamento con terapia biologica (TKI) per cui non ci sono altre opzioni di cura.

La somministrazione di levotiroxina (T4) ha come scopo principale la sostituzione ormonale in caso di tiroidectomia totale, consentendo di mantenere il TSH a valori soppressi visto il suo ruolo di agente promuovendo lo stimolo proliferativo.

La scoperta di mutazioni geniche e di riarrangiamenti cromosomici ha consentito una migliore definizione delle caratteristiche biologiche dei tumori della tiroide. Molti farmaci hanno come bersaglio sia geni implicati nella patogenesi di questi tumori come BRAF, RAS, RET sia inibitori dell'angiogenesi in caso di carcinomi differenziati iodio-refrattari sia nel carcinoma midollare come, ad esempio, lenvatinib, sorafenib, vandetanib, cabozantinib, ecc.

Tabella 1. Incidenza e mortalità.

Periodo 2011-2015

	Incidenza	Mortalità
Numero casi/anno	22	1
% sul totale dei tumori	0,5	0,1
Numero casi totali	109	5
Tasso grezzo (per 100.000)	4,1	0,2
Tasso standardizzato (per 100.000)	4,1	0,2

Figura 1. Incidenza e mortalità: andamento temporale dei tassi. Periodo 1986-2020

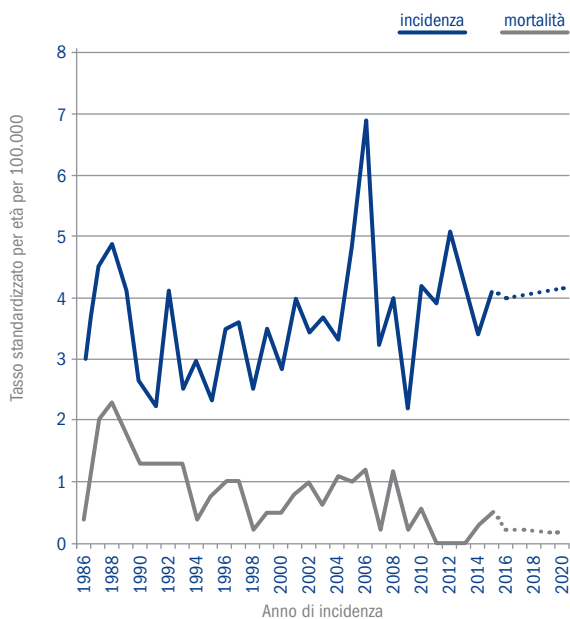


Tabella 2. Prevalenza al 01.01.2016

Anni di prevalenza	0-5	0-10	0-20
Numero casi	99	183	300
% sul totale dei tumori	0,8	0,9	1,1
Proporzione (per 100.000)	18,5	34,3	56,1

Figura 2. Incidenza e mortalità per provincia. Periodo 2011-2015

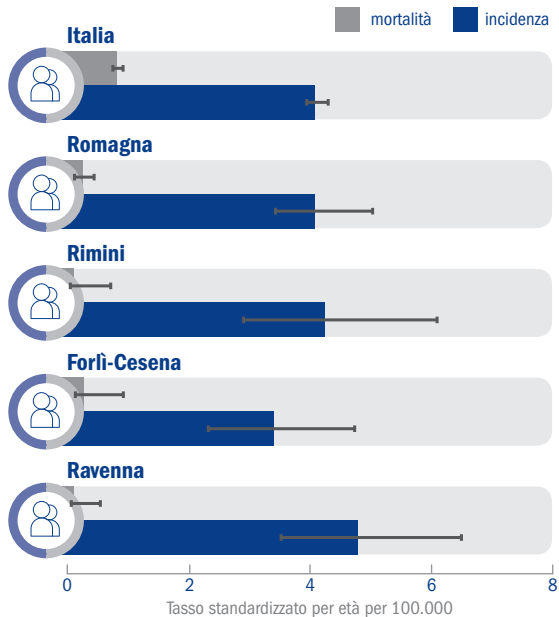


Figura 3. Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi per provincia. Coorte 2007-2011

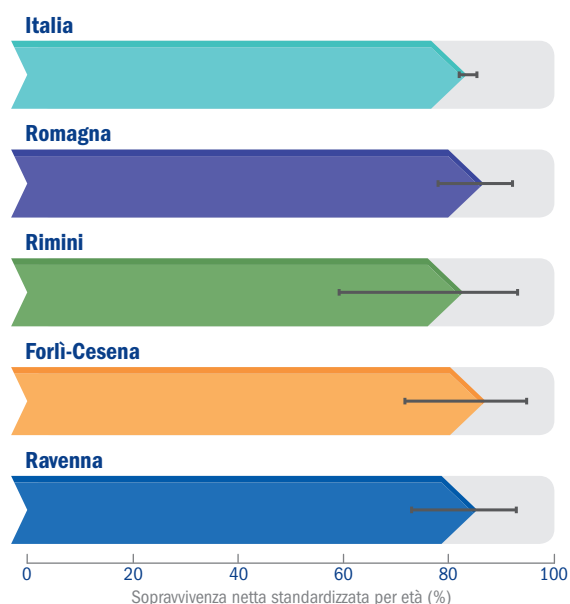


Figura 4. Sopravvivenza netta. Confronto tra coorti: 1997-2001, 2002-2006, 2007-2011, 2012-2015

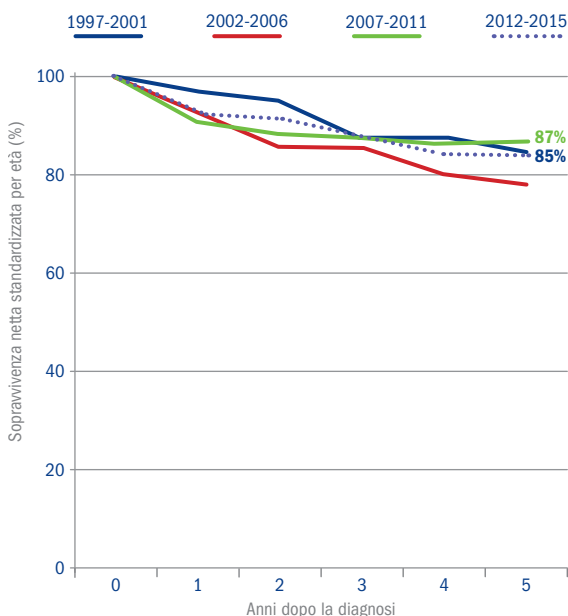


Tabella 1. Incidenza e mortalità.

Periodo 2011-2015

	Incidenza	Mortalità
Numero casi/anno	18	3
% sul totale dei tumori	0,5	0,2
Numero casi totali	92	13
Tasso grezzo (per 100.000)	3,2	0,5
Tasso standardizzato (per 100.000)	3,5	0,4

Tabella 2. Prevalenza al 01.01.2016

Anni di prevalenza	0-5	0-10	0-20
Numero casi	81	150	262
% sul totale dei tumori	0,7	0,7	0,8
Proporzione (per 100.000)	14,2	26,3	46,0

Figura 1. Incidenza e mortalità: andamento temporale dei tassi. Periodo 1986-2020

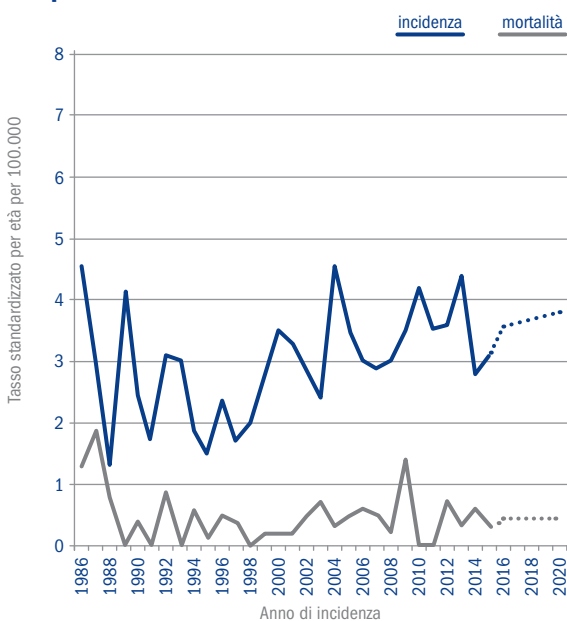


Figura 2. Incidenza e mortalità per provincia. Periodo 2011-2015

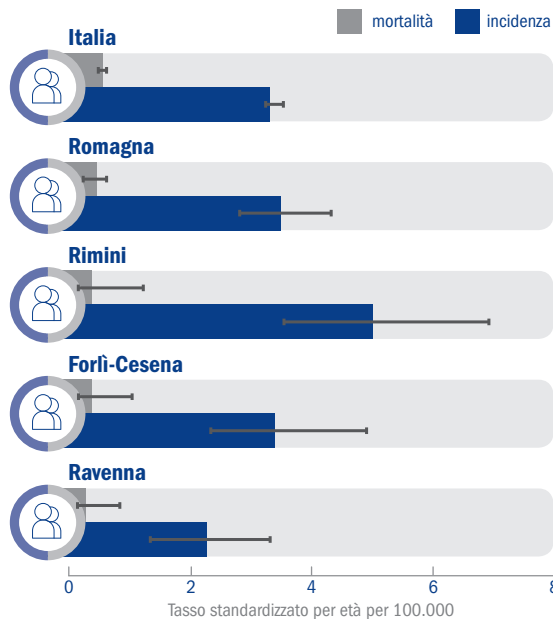


Figura 3. Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi per provincia. Coorte 2007-2011

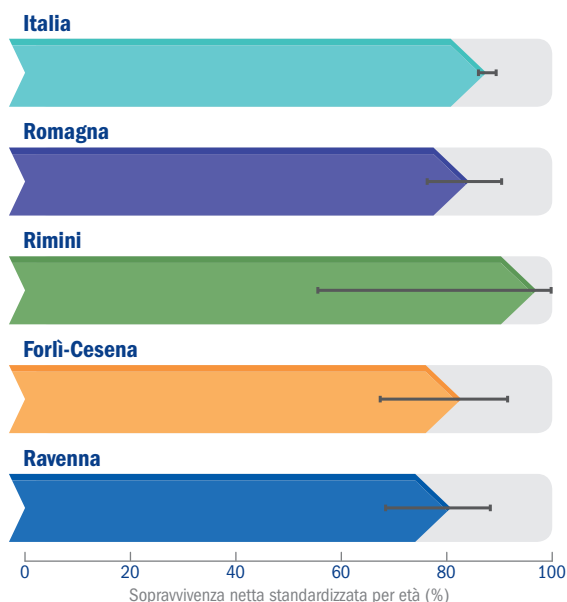
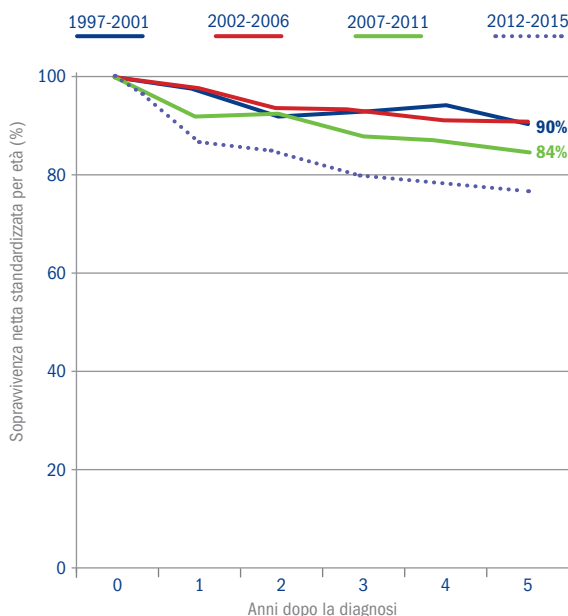


Figura 4. Sopravvivenza netta. Confronto tra coorti: 1997-2001, 2002-2006, 2007-2011, 2012-2015



Considerazioni epidemiologiche

di EMANUELE CROCETTI

Il Linfoma di Hodgkin è un tumore del sistema linfatico abbastanza infrequente, con un numero di nuovi casi stimato per l'Italia in 2200 nel 2018 e in Romagna in circa 40 casi (nel 2020). È relativamente frequente nella seconda e terza decade di vita, dove si presenta come uno dei tumori più diagnosticati fra i giovani. La sua eziologia è in gran parte sconosciuta, si trova talvolta in associazione con il virus di Epstein-Barr e la sua incidenza è aumentata nei soggetti con infezione da HIV (presumibilmente per l'immunodepressione indotta). Tra i fattori ambientali è riportata l'esposizione a radiazioni, pesticidi e altri agenti chimici.

L'incidenza in Romagna presenta nel tempo ampie fluttuazioni legate ai piccoli numeri, ma è segnalata in letteratura una tendenza all'aumento dei tassi; in Romagna dal 1986 al 2015 c'è una crescita nel sesso femminile. La sopravvivenza è relativamente elevata, intorno all'85% a 5 anni dalla diagnosi. La prognosi relativamente buona fa sì che ci sia un numero crescente di cittadini nella popolazione con anamnesi positiva per questa patologia, in Romagna si stima che siano oltre 560 quelli presenti con diagnosi negli ultimi 20 anni.

Considerazioni cliniche

di VALERIA DI BATTISTA e SONIA RONCONI

Tra le malattie linfoproliferative maligne, il linfoma di Hodgkin (LH) rappresenta un'entità unica che si distingue per la caratterizzazione biologica, la presentazione clinica e la brillante risposta al trattamento. Il suo nome deriva da Thomas Hodgkin, che per primo ne individuò i tratti peculiari clinici ed istopatologici nel 1832.

Il LH è compreso nel capitolo delle neoplasie linfoidi a cellule B e viene suddiviso in due gruppi: il linfoma di Hodgkin classico e il linfoma di Hodgkin a predominanza linfocitaria nodulare. Il linfoma di Hodgkin classico comprende 4 sottotipi morfologici: la variante sclero-nodulare, a cellularità mista, ricco in linfociti, e a deplezione linfocitaria. Gli elementi neoplastici caratteristici, la cellula di Reed-Sternberg e la cellula di Hodgkin per la variante classica, e la cellula LP per la variante a predominanza linfocitaria, sono immerse all'interno di un ampio microambiente polimorfo reattivo.

La malattia si presenta tipicamente con l'ingrossamento dei linfonodi interessando più frequentemente la sede laterocervicale. L'interessamento mediastinico è molto frequente e spesso può presentarsi come voluminosa massa (bulky). In casi non frequenti il LH può coinvolgere sedi extranodali come la milza, il polmone, e lo scheletro. Il LH si può inoltre associare alla presenza di sintomi sistemici tipici quali la febbre, il calo ponderale o sudorazioni profuse, detti anche sintomi B. Sintomi meno frequenti sono il prurito o il dolore indotto dall'assunzione di alcool.

La diagnosi viene posta attraverso biopsia linfonodale o delle strutture extranodali interessate dal linfoma. Un'accurata valutazione prognostica è fondamentale per identificare la strategia terapeutica più appropriata sulla base del rischio clinico.

Attualmente i principali determinanti prognostici sono rappresentati dallo stadio clinico, dalla presen-

za di sintomi B e dalla presenza di malattia bulky. La stadiazione del linfoma si basa sulla valutazione dell'interessamento linfonodale sovra e sottodiaframmatico e sulla possibile estensione ad altri organi extranodali, e alla presenza o meno dei sintomi sistemici B. Il percorso stadiativo del linfoma di Hodgkin recentemente è stato aggiornato con l'inserimento della PET che, fornendo le informazioni necessarie a valutare anche l'interessamento osseo, ha permesso l'abolizione della biopsia osteomidollare dalla stadiazione.

La storia del trattamento del LH ha visto il progressivo raggiungimento di elevate percentuali di guarigione (circa il 90% dei pazienti). Il trattamento prevede oggi una polichemioterapia, solitamente somministrata in regime ambulatoriale. Lo schema di terapia di riferimento, più diffusamente impiegato nel mondo è l'ABVD, derivante dalla combinazione di adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina. La radioterapia, in passato elemento cardine della terapia, è oggi impiegata in campi e dosi molto più ridotte, allo scopo di limitare la tossicità a distanza. Oggi sappiamo che una PET effettuata nel corso

del trattamento, solitamente dopo i primi 2 cicli, è dotata di un rilevante significato prognostico. In caso di risposta subottimale o di non risposta alcuni programmi di trattamento prevedono una intensificazione della terapia e al contrario, in caso di negatività della PET ad interim, è possibile attuare una riduzione precoce della terapia allo scopo di migliorarne il profilo di tossicità, senza pregiudicare l'efficacia.

La minoranza di pazienti che non ottengono la guarigione per resistenza alla terapia di prima linea o che ricadono, può essere recuperata utilizzando forme di terapia più aggressive ed anche facendo ricorso al trapianto di cellule staminali.

I recenti progressi della ricerca hanno permesso di sviluppare diversi nuovi farmaci biologici come il Brentuximab-Vedotin (un anticorpo che riconosce la molecola CD30 sulle cellule malate e che veicola una tossina al loro interno distruggendole in maniera selettiva) o come i cosiddetti inibitori di PD-1 e PD-L1. Nel caso del linfoma di Hodgkin a predominanza linfocitaria è invece possibile utilizzare anticorpi anti-CD20.

Tabella 1. Incidenza e mortalità.

Periodo 2011-2015

	Incidenza	Mortalità
Numero casi/anno	170	59
% sul totale dei tumori	4,2	3,4
Numero casi totali	850	294
Tasso grezzo (per 100.000)	31,7	11,0
Tasso standardizzato (per 100.000)	30,3	10,4

Figura 1. Incidenza e mortalità: andamento temporale dei tassi. Periodo 1986-2020

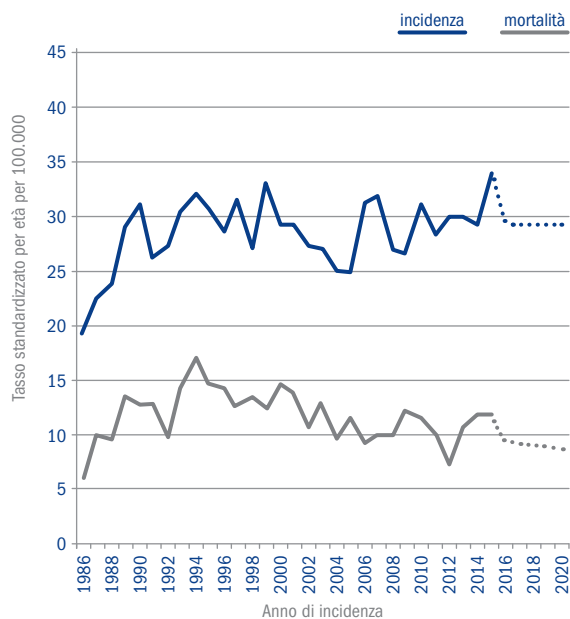


Tabella 2. Prevalenza al 01.01.2016

Anni di prevalenza	0-5	0-10	0-20
Numero casi	619	1.000	1.384
% sul totale dei tumori	5,1	4,9	4,9
Proporzione (per 100.000)	115,8	187,1	259,0

Figura 2. Incidenza e mortalità per provincia. Periodo 2011-2015

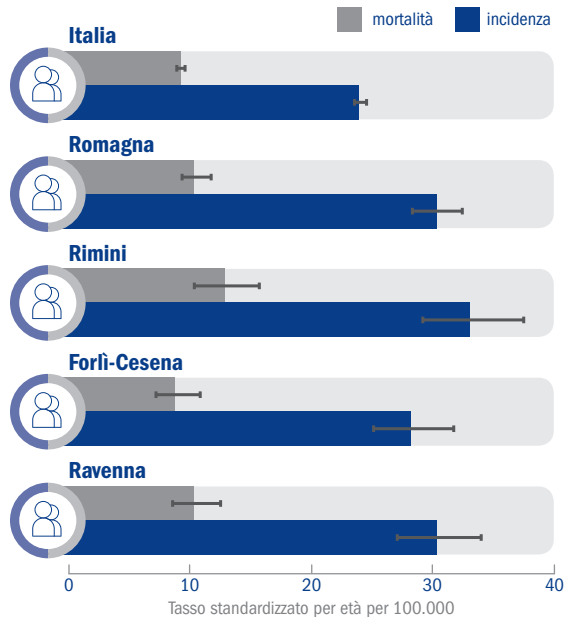


Figura 3. Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi per provincia. Coorte 2007-2011

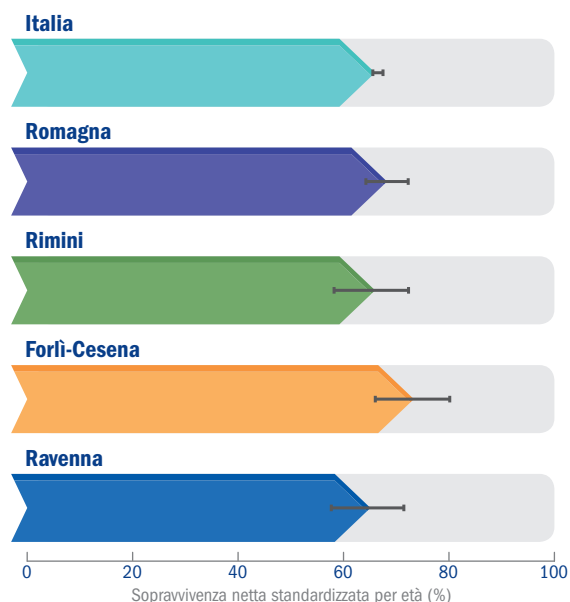


Figura 4. Sopravvivenza netta. Confronto tra coorti: 1997-2001, 2002-2006, 2007-2011, 2012-2015

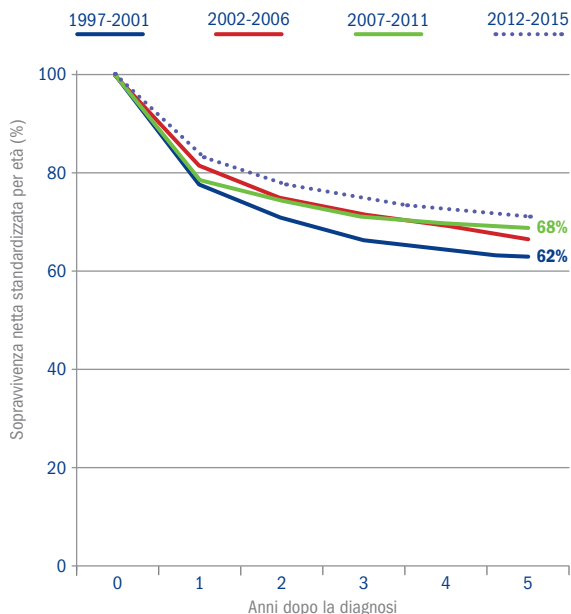


Tabella 1. Incidenza e mortalità.

Periodo 2011-2015

	Incidenza	Mortalità
Numero casi/anno	131	49
% sul totale dei tumori	3,6	3,4
Numero casi totali	653	243
Tasso grezzo (per 100.000)	22,9	8,5
Tasso standardizzato (per 100.000)	19,1	6,0

Figura 1. Incidenza e mortalità: andamento temporale dei tassi. Periodo 1986-2020

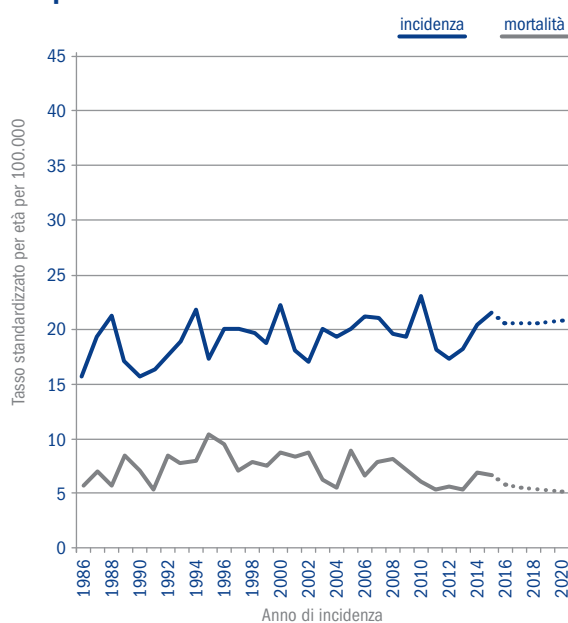


Tabella 2. Prevalenza al 01.01.2016

Anni di prevalenza	0-5	0-10	0-20
Numero casi	477	834	1,218
% sul totale dei tumori	3,9	4,0	3,9
Proporzione (per 100.000)	83,7	146,3	213,7

Figura 2. Incidenza e mortalità per provincia. Periodo 2011-2015

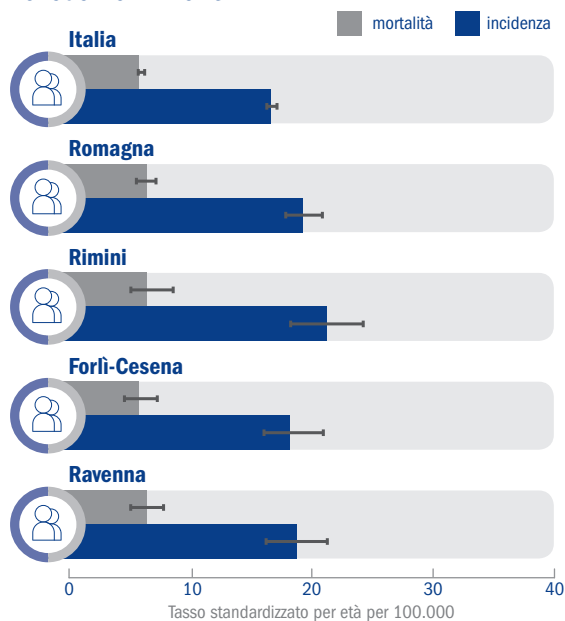


Figura 3. Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi per provincia. Coorte 2007-2011

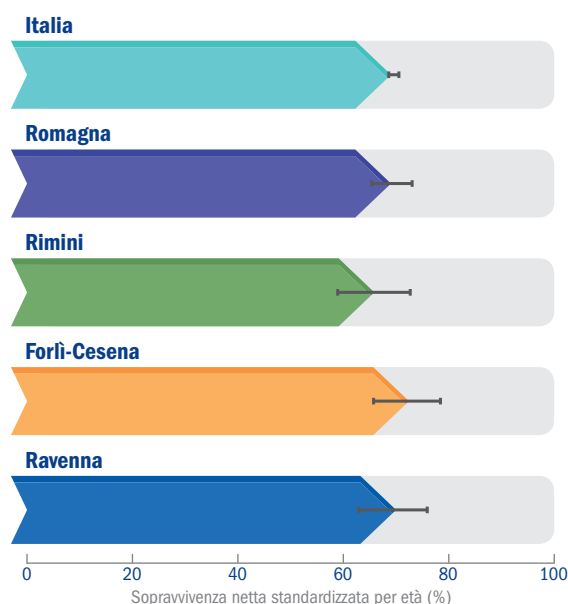
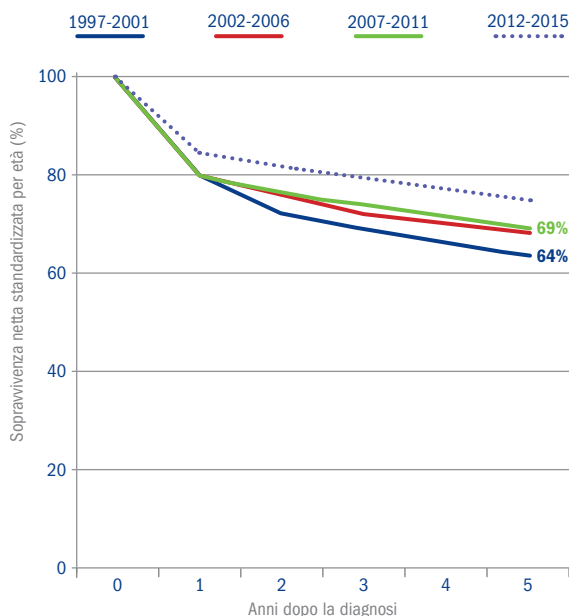


Figura 4. Sopravvivenza netta. Confronto tra coorti: 1997-2001, 2002-2006, 2007-2011, 2012-2015



Considerazioni epidemiologiche

di EMANUELE CROCKETTI

Il linfoma non-Hodgkin rappresenta un gruppo di patologie neoplastiche del sistema linfatico che rientra fra le prime dieci per frequenza sia in Italia che in Romagna, dove nel 2020 ci si aspettano oltre 320 nuovi casi.

È un tumore la cui incidenza aumenta all'aumentare dell'età soprattutto dopo i 65 anni. È più frequente tra gli uomini rispetto alle donne.

Tra i fattori di rischio sono indicate l'esposizione a radiazioni ionizzanti (anche legate a precedenti trattamenti sanitari), sostanze chimiche (ad esempio pesticidi) e stati di immunodepressione anche indotti da terapie o da infezioni (ad esempio HIV). Sembra che un ruolo possa essere svolto anche dall'infezione del virus di Epstein-Barr.

In Italia, l'andamento dell'incidenza è in aumento, mentre in Romagna nel lungo periodo (1986-2015) è sostanzialmente stabile. La mortalità invece appare in riduzione.

La sopravvivenza a 5 anni sfiora il 70% in entrambi i sessi.

Nella popolazione romagnola circa 2500 cittadini hanno avuto questa diagnosi negli ultimi 20 anni.

Considerazioni cliniche

di ACCURSIO FABIO AUGELLO e SONIA RONCONI

I linfomi non Hodgkin (NHL) sono neoplasie che originano dai linfociti B (80-85% dei casi), dai linfociti T (15-20%) o dai linfociti natural killer, NK (rari). La loro Classificazione, elaborata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), si basa innanzitutto sull'identificazione della cellula di origine (linfocita B, T o NK) in base a criteri morfologici, immunofenotipici, genetico-molecolari, integrati con le caratteristiche di presentazione clinica.

La diagnosi di NHL si basa sull'esame istologico di materiale biotico adeguato (biopsia incisionale o escissionale). Nel caso di linfomi leucemizzati e/o in assenza di adenopatie facilmente biopsiabili, un approccio integrato comprendente l'esame morfologico dello striscio di sangue periferico e midollare, la caratterizzazione immunofenotipica dei linfociti in citofluorimetria, la valutazione immunoistologica della biopsia osteomidollare, può consentire la diagnosi. La stadiazione dei linfomi è l'insieme di procedure volte a definire l'estensione e la quantità di malattia nell'organismo. Si basa su: anamnesi, esame obiettivo (Performance Status ECOG; sedi, numero, dimensioni e caratteristiche dei linfonodi superficiali, eventuale epatosplenomegalia), esami di laboratorio (emocromo, indici di flogosi, funzionalità epatica e renale, LDH, beta2-microglobulinemia, screening sierologico per i virus epatitici e HIV), diagnostica per immagini (TAC e FDG-PET). Dall'insieme dei dati sopra riportati si ricavano inoltre numerosi Score Prognostici specifici per i diversi istotipi di NHL. La suddivisione in "Linfomi Indolenti" e "Linfomi Aggressivi", pur non trovando un corrispettivo nelle classificazioni istologiche, è di quotidiana applicazione nella pratica clinica.

Linfomi Indolenti: gruppo eterogeneo di NHL caratterizzati da decorso non aggressivo, in genere a lunga sopravvivenza anche quando non si ottiene l'eradica-

zione della malattia. L'esordio clinico è generalmente subdolo, con presenza di linfadenomegalia, spesso diffusa, talvolta notata da tempo e ad andamento fluttuante. I sintomi sistemici (febbre, sudorazione, calo ponderale) sono infrequenti. Talora si associano lieve malessere generale, astenia, senso d'ingombro addominale in caso di importante adenomegalia profonda retroperitoneale o splenomegalia.

Linfomi Aggressivi: insieme di diversi tipi istologici. Diversamente dagli indolenti sono caratterizzati da rapida insorgenza, spesso associata a sintomatologia sistemica (febbre, sudorazione notturna, calo ponderale) ed eventuali sintomi secondari a compressione/ostruzione di strutture nervose o vascolari. Hanno rapido decorso clinico e breve sopravvivenza nei casi non adeguatamente trattati o non responsivi al trattamento.

Per quanto riguarda il trattamento, l'obiettivo nei NHL indolenti è il controllo dei sintomi e la preservazione della qualità di vita del paziente. Mancando ancora la dimostrazione che il trattamento precoce prolunghi la sopravvivenza, in molti casi i pazienti vengono seguiti con una vigile osservazione. Il trattamento viene generalmente proposto al raggiungimento di particolari "criteri di trattamento" (specifici per ciascun istotipo) che individuano quelle situazioni in cui i potenziali rischi relativi al trattamento stesso sono stimabili, a priori, come inferiori a quelli legati all'evoluzione a breve della malattia.

La rapida insorgenza dei linfomi aggressivi, spesso associata a sintomatologia sistemica talora invalidante e a eventuali sintomi secondari a compressione/ostruzione di strutture nervose o vascolari, nonché la potenziale "guaribilità" di alcuni istotipi, comportano che i linfomi aggressivi vadano quasi sempre trattati nel più breve tempo possibile una volta posta la diagnosi. L'armamentario terapeutico comprende numerose opzioni, talvolta combinate, per perseguire con maggiore probabilità e minor tossicità l'obiettivo terapeutico:

- Radioterapia;
- Chemioterapici antitumorali;
- Immunoterapia (anticorpi monoclonali, agenti immunomodulanti, CAR-T);
- Radioimmunoterapia (molecole emettenti radiazioni coniugate ad anticorpi monoclonali);
- Nuovi farmaci biologici (piccole molecole che agiscono all'interno della cellula linfomatoso, danneggiando i meccanismi che sottendono alla sua proliferazione).

Nei casi in cui siano indicate restano opzioni valide le Chemioterapie ad alte dosi seguite dal Trapianto di midollo osseo (autologo oppure da donatore). Infine, l'utilizzo di Scale Geriatriche e di sistemi di "gradazione" delle comorbidità permette oggi di pianificare un trattamento "su misura" per molti pazienti "anziani", in passato generalmente indirizzati alla sola palliazione.

Tabella 1. Incidenza e mortalità.

Periodo 2011-2015

	Incidenza	Mortalità
Numero casi/anno	59	37
% sul totale dei tumori	1,4	2,1
Numero casi totali	293	183
Tasso grezzo (per 100.000)	10,9	6,8
Tasso standardizzato (per 100.000)	10,5	6,5

Figura 1. Incidenza e mortalità: andamento temporale dei tassi. Periodo 1986-2020

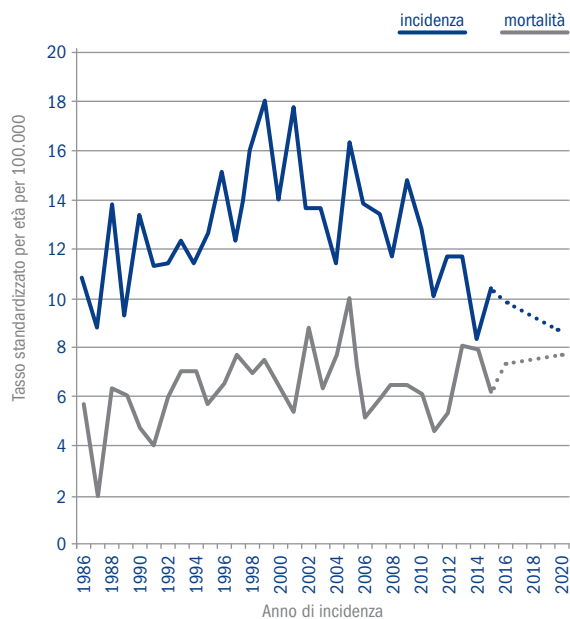


Tabella 2. Prevalenza al 01.01.2016

Anni di prevalenza	0-5	0-10	0-20
Numero casi	163	280	381
% sul totale dei tumori	1,3	1,4	1,4
Proporzione (per 100.000)	30,5	52,4	71,2

Figura 2. Incidenza e mortalità per provincia. Periodo 2011-2015

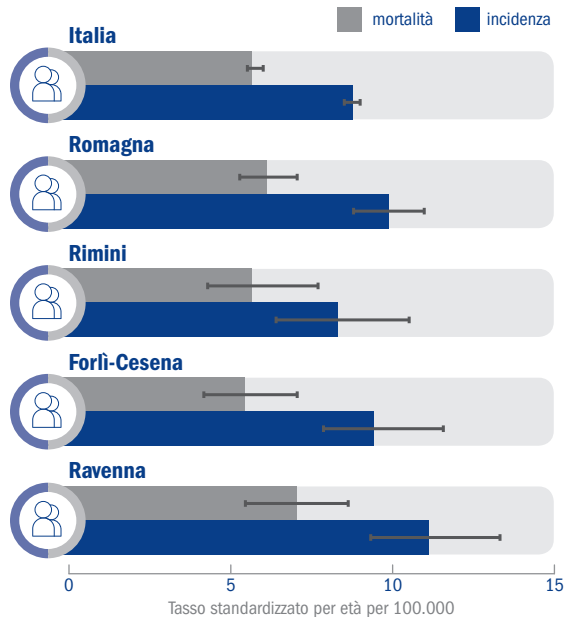


Figura 3. Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi per provincia. Coorte 2007-2011

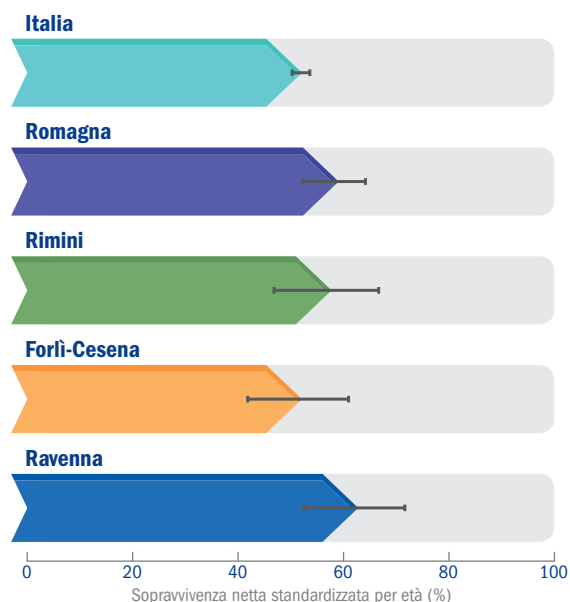


Figura 4. Sopravvivenza netta. Confronto tra coorti: 1997-2001, 2002-2006, 2007-2011, 2012-2015

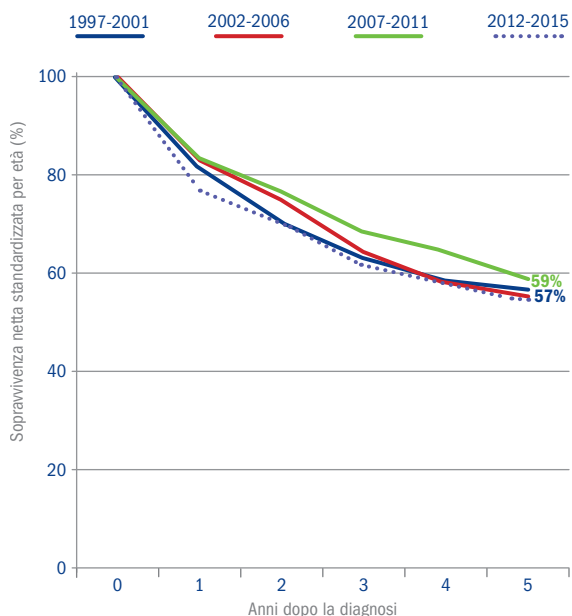


Tabella 1. Incidenza e mortalità.

Periodo 2011-2015

	Incidenza	Mortalità
Numero casi/anno	55	37
% sul totale dei tumori	1,5	2,6
Numero casi totali	274	184
Tasso grezzo (per 100.000)	9,6	6,5
Tasso standardizzato (per 100.000)	7,5	4,7

Tabella 2. Prevalenza al 01.01.2016

Anni di prevalenza	0-5	0-10	0-20
Numero casi	152	246	349
% sul totale dei tumori	1,2	1,2	1,1
Proporzione (per 100.000)	26,7	43,2	61,2

Figura 1. Incidenza e mortalità: andamento temporale dei tassi. Periodo 1986-2020

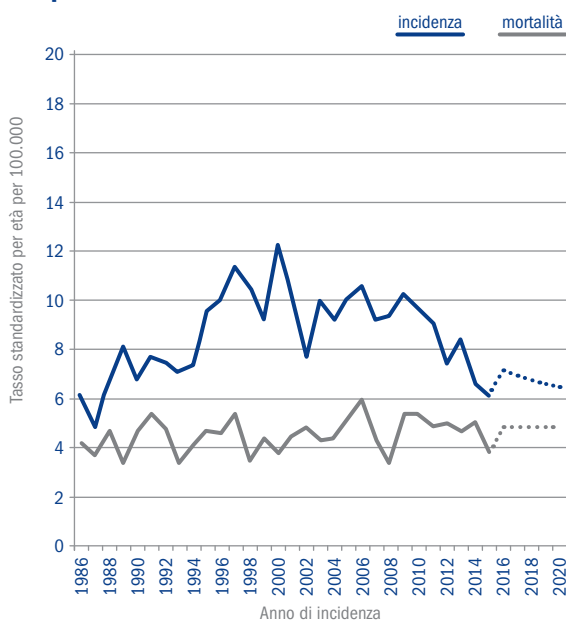


Figura 2. Incidenza e mortalità per provincia. Periodo 2011-2015

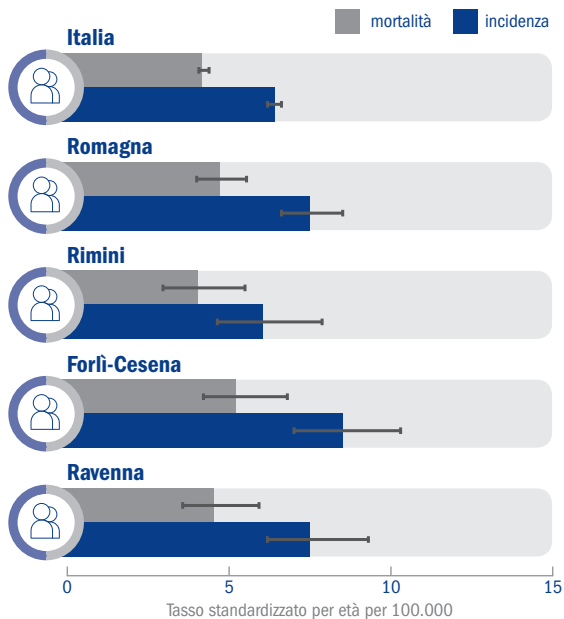


Figura 3. Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi per provincia. Coorte 2007-2011

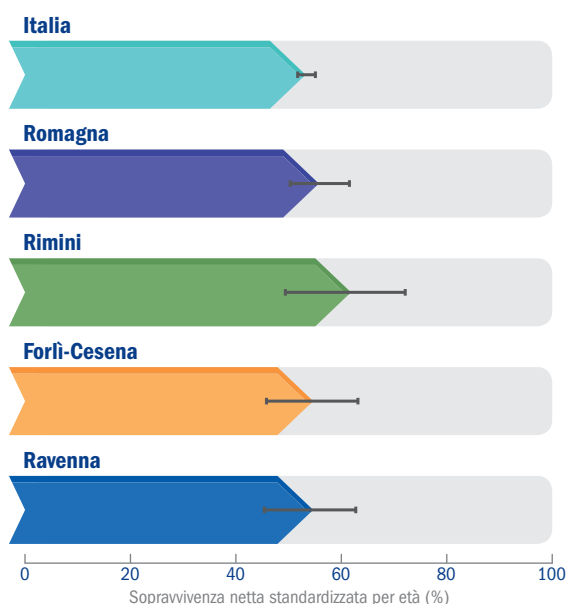
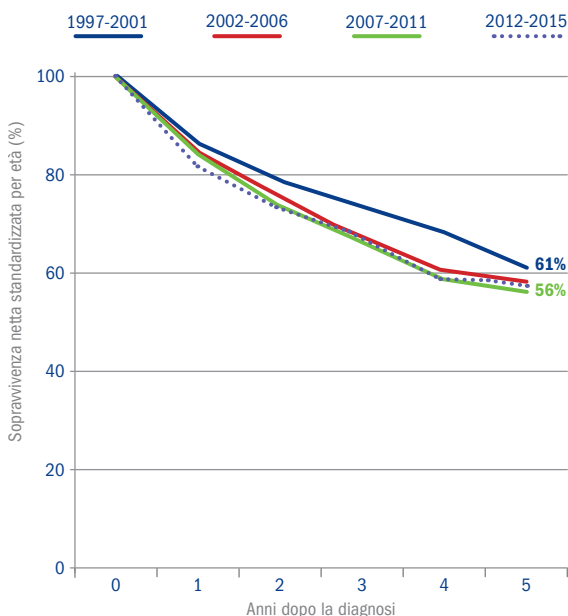


Figura 4. Sopravvivenza netta. Confronto tra coorti: 1997-2001, 2002-2006, 2007-2011, 2012-2015



Considerazioni epidemiologiche

di EMANUELE CROCKETTI

Il mieloma multiplo è un tumore maligno che interessa le plasmacellule, cellule che producono gli anticorpi e quindi coinvolte nella risposta immunitaria. L'eziologia di questa patologia non è nota, anche se sono stati chiamati in causa fattori genetici e cromosomici, nonché radiazioni ionizzanti e agenti chimici. In Romagna si stima che nel 2020 ne saranno diagnosticati oltre 100 nuovi casi.

È un tumore la cui frequenza aumenta molto al crescere dell'età. Risulta più frequente fra gli uomini rispetto alle donne, e questo dato è confermato nella casistica della Romagna. L'incidenza dopo una fase di crescita è in anni più recenti in riduzione e la mortalità tende a stabilizzarsi.

La sopravvivenza è intorno al 55% a 5 anni dalla diagnosi e non sembra essersi modificata sostanzialmente nel periodo analizzato.

Si stima che nella popolazione romagnola vi siano circa 200 cittadini che hanno avuto questa esperienza di malattia da oltre 10 anni.

Considerazioni cliniche

di CLAUDIO CERCHIONE e SONIA RONCONI

Il Mieloma Multiplo (MM) è una neoplasia caratterizzata dalla proliferazione e accumulo di B linfociti e di plasmacellule sintetizzanti immunoglobuline monoclonali identiche tra loro che migrano in modo omogeneo al quadro elettroforetico e formano così la caratteristica componente monoclonale (C.M.) che proliferano e si espandono nel midollo osseo o, più raramente, in tessuti extramidollari.

Il MM rappresenta circa l'1-2% di tutte le neoplasie e circa 10% di quelle ematologiche, con incidenza negli USA di 6,6 casi ogni 100.000 abitanti. L'età mediana alla diagnosi è di circa 70 anni: circa il 30% ha più di 75 anni alla diagnosi e meno del 10% fra 20 e 40 anni. Le cause sono ancora sconosciute: tra gli agenti eziologici vi sono le radiazioni ionizzanti, l'esposizione a pesticidi, metalli pesanti, fumo di sigaretta e alcool, e, sebbene descritti in letteratura alcuni casi familiari, al momento non si conosce un meccanismo di trasmissione genetica.

Nella maggior parte dei pazienti l'insorgenza nella sua forma sintomatica (MM attivo o sintomatico), caratterizzata dalla comparsa di un danno d'organo correlato alla proliferazione delle cellule mielomatose o alla loro produzione della paraproteina monoclonale, è preceduta da una fase di "gammopatia monoclonale di incerto significato" (MGUS) e da una fase di MM "indolente" o "smouldering".

L'incidenza di MGUS nella popolazione è pari a circa il 3%, con un tasso di evoluzione costante nel tempo, pari a circa l'1% annuo. Al contrario, la probabilità di evoluzione del MM da asintomatico a sintomatico è pari al 5% annuo nei primi 5 anni dalla diagnosi, per diminuire poi al 3% nei 5 anni successivi e quindi all'1,5% dopo 10 anni. Si definisce MGUS la presenza di una C.M. sierica (IgA o IgG) inferiore a 3 g/dl o urinaria (proteinuria di Bence-Jones) inferiore a 0,5 g/die in associazione a una per-

centuale di plasmacellule monoclonali midollari inferiore al 10%.

La diagnosi di MM, invece, si basa sull'evidenza di almeno il 10% di plasmacellule monoclonali midollari. La presenza o meno di segni o sintomi evocativi di un danno d'organo costituisce la discriminante per definire il MM asintomatico o sintomatico.

Il MM smouldering è caratterizzato da almeno il 10% plasmacellule monoclonali midollari (o una C.M. sierica > 3 gr/dl o urinaria > 500 mg/die) in assenza di segni o sintomi di danno d'organo correlato alla patologia proliferativa. Biologicamente è una patologia eterogenea, che può presentare caratteristiche simili all'MGUS, con decorso clinico indolente oppure simili al MM sintomatico, con una maggiore probabilità di progressione clinica.

Il processo diagnostico si articola su diversi livelli:

- Esami ematochimici e delle urine,
- Aspirato Midollare e/o Biopsia Osteomidollare (per valutare le alterazioni morfologiche, citogenetiche e molecolari delle plasmacellule),
- Esami Radiologici (RX scheletro, quasi del tutto sostituita da metodiche più sensibili come TC, RMN e PET).

A differenza di molte altre neoplasie, dove occorre avviare un trattamento specifico precoce, nel MM la terapia va iniziata soltanto in presenza di danno d'organo documentato (secondo i criteri CRAB: C: ipercalcemia, R: insufficienza renale con creatinina > 2 mg/dl, A: anemia, B: lesioni osteolitiche).

Fino ad un decennio fa, si trattava di una delle patologie ematologiche più difficili da gestire, ma negli ultimi anni sono stati fatti significativi progressi. La terapia viene differenziata sulla base dell'eleggibilità al trapianto autologo di midollo osseo (sulla base di età, comorbidità e fitness status) e negli ultimi anni ha subito una vera e propria rivoluzione, con significativi miglioramenti sia in termini di outcome che di compliance del paziente, sia di nuova diagnosi che avanzato, grazie all'introduzione di nuove categorie farmacologiche come gli inibitori del proteosoma, di prima (bortezomib) e seconda generazione (carfilzomib, ixazomib), i farmaci immunomodulanti (IMiDs) (talidomide, lenalidomide e pomalidomide), gli anticorpi monoclonali (daratumumab ed elotuzumab) e gli inibitori delle istone deacetilasi (panobinostat).

Occorre oggi delineare fin dall'inizio la corretta sequenza terapeutica personalizzata (e le corrette combinazioni farmacologiche), grazie ad una corretta profilazione clinico-biologica del paziente con necessità di approcci adattati al rischio e alla personalizzazione del trattamento che costituisce la base razionale per lo sviluppo di nuove opzioni terapeutiche.

Sebbene oggi il MM rientri ancora in quelle neoplasie curabili ma non guaribili, grazie ai brillanti risultati ottenuti dalla ricerca i tassi di sopravvivenza sono tanto incoraggianti da permettere di pensare finalmente alla cura definitiva.

Tabella 1. Incidenza e mortalità.

Periodo 2011-2015

	Incidenza	Mortalità
Numero casi/anno	102	57
% sul totale dei tumori	2,5	3,3
Numero casi totali	508	284
Tasso grezzo (per 100.000)	18,9	10,6
Tasso standardizzato (per 100.000)	18,4	10,1

Figura 1. Incidenza e mortalità: andamento temporale dei tassi. Periodo 1986-2020

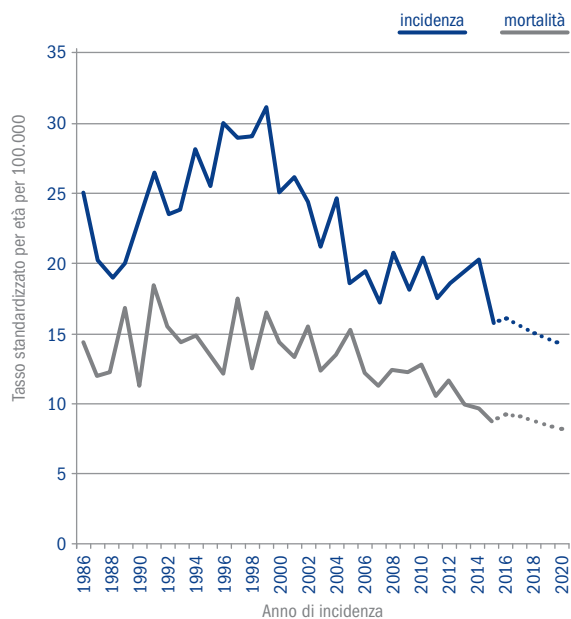


Tabella 2. Prevalenza al 01.01.2016

Anni di prevalenza	0-5	0-10	0-20
Numero casi	297	459	660
% sul totale dei tumori	2,4	2,2	2,4
Proporzione (per 100.000)	55,6	85,9	123,4

Figura 2. Incidenza e mortalità per provincia. Periodo 2011-2015

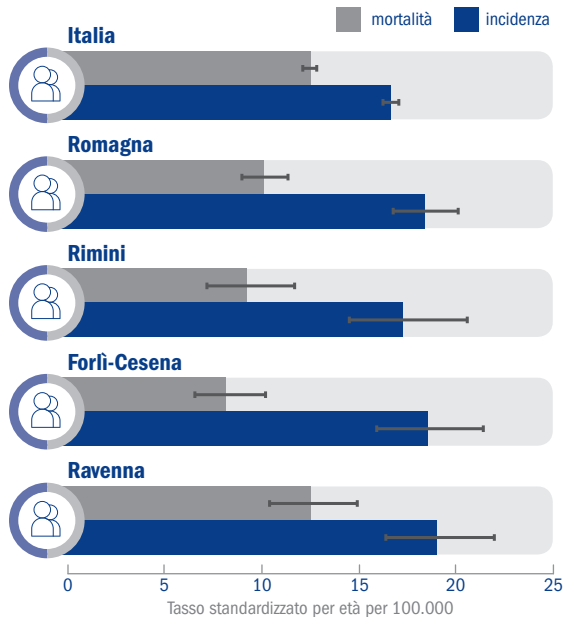


Figura 3. Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi per provincia. Coorte 2007-2011

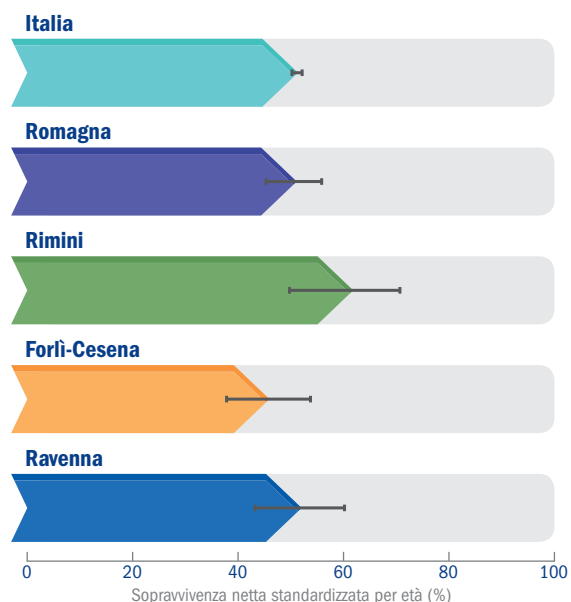


Figura 4. Sopravvivenza netta. Confronto tra coorti: 1997-2001, 2002-2006, 2007-2011, 2012-2015

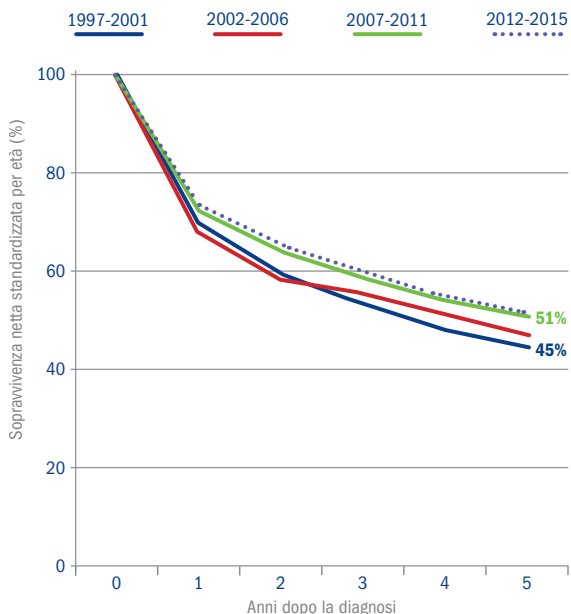


Tabella 1. Incidenza e mortalità.

Periodo 2011-2015

	Incidenza	Mortalità
Numero casi/anno	84	54
% sul totale dei tumori	2,3	3,8
Numero casi totali	419	272
Tasso grezzo (per 100.000)	14,7	9,5
Tasso standardizzato (per 100.000)	11,9	6,9

Figura 1. Incidenza e mortalità: andamento temporale dei tassi. Periodo 1986-2020

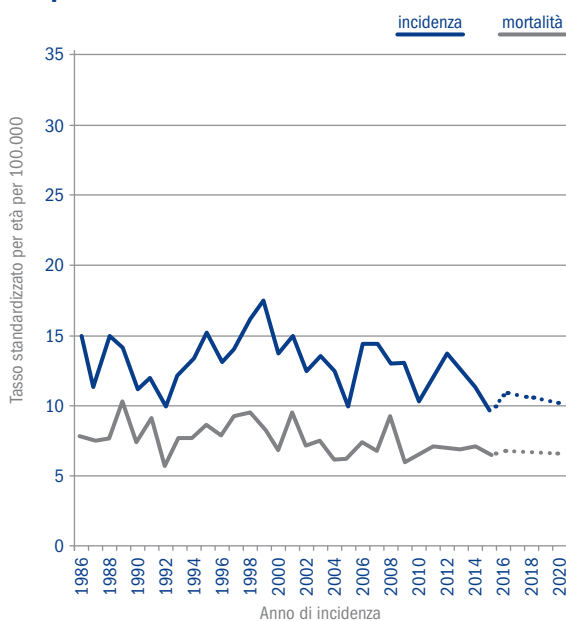


Tabella 2. Prevalenza al 01.01.2016

Anni di prevalenza	0-5	0-10	0-20
Numero casi	210	355	510
% sul totale dei tumori	1,7	1,7	1,6
Proporzione (per 100.000)	36,8	62,3	89,5

Figura 2. Incidenza e mortalità per provincia. Periodo 2011-2015

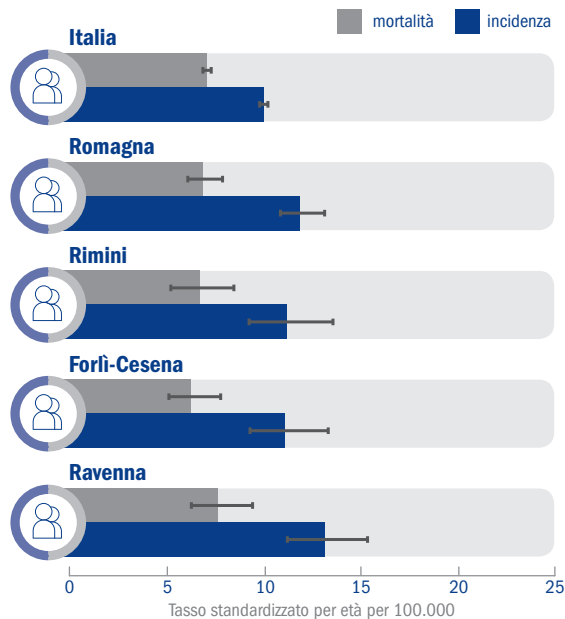


Figura 3. Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi per provincia. Coorte 2007-2011

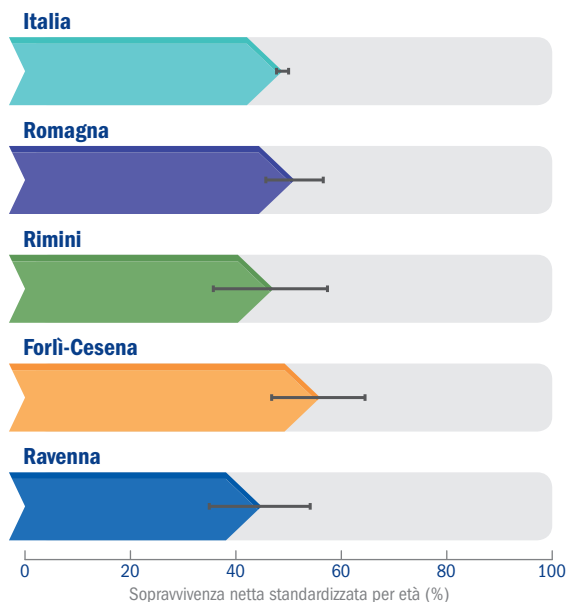
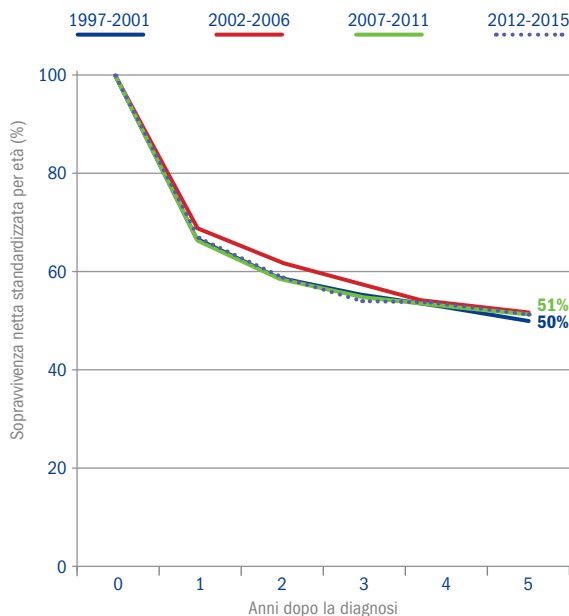


Figura 4. Sopravvivenza netta. Confronto tra coorti: 1997-2001, 2002-2006, 2007-2011, 2012-2015



Considerazioni epidemiologiche

di EMANUELE CROCKETTI

Con il termine leucemie si indicano una serie di malattie neoplastiche che possono coinvolgere diverse linee cellulari emopoietiche, portando, per citare le forme più frequenti, alla: leucemia linfatica acuta e cronica e leucemia mieloide acuta e cronica. Le diverse forme si differenziano, tra le altre cose, per frequenza e per la frequenza relativa in età diverse della vita.

I diversi tipi di leucemia riconoscono, presumibilmente, eziologie diverse. Sono chiamati in causa sia sindromi genetiche (ad esempio sindrome di Down, di Li-Fraumeni), esposizione a radiazione ionizzanti, sostanze chimiche (ad esempio benzene), gli stessi trattamenti chemioterapici effettuati per un'altra neoplasia, ed anche il fumo di sigaretta.

Nel complesso nel 2020 si stima che saranno diagnosticati circa 170 nuovi casi di leucemia.

Come valore medio, l'incidenza delle leucemie è più elevata tra gli uomini rispetto alle donne.

In entrambi i sessi, l'andamento nel tempo mostra una tendenza alla riduzione sia dell'incidenza (meno accentuata tra le donne) che della mortalità specifica.

La sopravvivenza media è di circa il 50% a 5 anni dalla diagnosi, con modesti miglioramenti osservati nel periodo in esame. Questo valore medio si differenzia però a seconda della tipologia e anche dell'età dei pazienti, ad esempio con valori più elevati per le forme linfoblastiche acute nei bambini (dove è uno dei tumori più frequenti) rispetto agli adulti.

In termini di prevalenza, oltre 500 cittadine e cittadini romagnoli hanno avuto questa diagnosi negli ultimi 5 anni.

Considerazioni cliniche

di MARIA BENEDETTA GIANNINI e SONIA RONCONI

La leucemia acuta è un tumore dei progenitori immaturi delle cellule del sangue, detti blasti, caratterizzato dalla loro rapida ed incontrollata replicazione, con sostituzione del midollo osseo e infiltrazione dei tessuti extramidollari. I principali sintomi della leucemia acuta sono causati dall'insufficienza del midollo osseo, che si traduce nella comparsa di severa anemia, sindrome emorragica e gravi recidive infettive. Inoltre la malattia può avere già dall'esordio un interessamento linfonodale, splenico, epatico, cutaneo, testicolare o meningeo. Frequente soprattutto, in sottotipi particolari di leucemia, è la severa disfunzione della coagulazione del sangue con squilibrio in senso prevalentemente emorragico, raramente trombotico o con la comparsa simultanea di entrambe le manifestazioni nella coagulazione intravasale disseminata (CID). Se non curata questa malattia è rapidamente fatale. Non sono stati identificati fattori scatenanti per lo sviluppo di questa patologia anche se l'esposizione a radiazioni ionizzanti, benzene, precedenti chemioterapie o la presenza di malattie genetiche (anemia di Fanconi, neurofibromatosi) o cromosomiche (sindrome di Down), ne incrementano il rischio.

Le leucemie acute si distinguono in mieloidi e linfoidi, in base alle caratteristiche dell'aspetto (fenotipo) della cellula blastica d'origine. La distinzione è fondamentale in quanto queste due patologie sono diverse per comportamento clinico, terapia e prognosi. Le leucemie linfoidi acute prevalgono nei bambini dove rappresentano la neoplasia di più frequente riscontro. Possono localizzarsi, all'esordio o in recidiva, nel sistema nervoso centrale (meningi), nei linfonodi e nei testicoli. La probabilità di guarire da questa patologia per un paziente di età inferiore a 18 anni è pari all'85% dei casi. La probabilità di guarigione nelle forme linfoidi dell'adulto, invece, è

del 50% e nell'anziano è del 20%. Fanno eccezione le leucemie linfoidi Philadelphia positive, dette così perché caratterizzate dalla presenza di un cromosoma nato dalla fusione del cromosoma 9 e 22, che genera un oncogene BCR-ABL, una tirosin-chinasi funzionalmente sempre attiva. Da alcuni anni sono disponibili in commercio molti farmaci inibitori di BCR-ABL, che hanno notevolmente migliorato la prognosi di questa malattia.

Le leucemie mieloidi acute sono invece prevalenti dell'età anziana e hanno prognosi diverse in rapporto alle caratteristiche biologiche e genetiche iniziali ed alle condizioni cliniche del paziente. La guarigione si ottiene nel 30-50% dei pazienti di età inferiore a 60 anni, ma si riduce notevolmente per i pazienti più anziani, tanto che sopra i 70 anni è inferiore al 10%. Una particolare varietà di leucemia mieloidi acute è la leucemia promielocitica. Esordisce spesso con una grave coagulopatia, la CID, ma l'utilizzo dell'acido trans retinoico (ATRA), un derivato della vitamina A, determina una rapida differenziazione delle cellule blastiche fino a neutrofilo maturo con risoluzione anche delle alterazioni coagulative. L'associazione di ATRA con chemioterapia o con l'arsenico, ha comportato risultati straordinari con guarigioni nel 75-80% dei casi.

Sebbene la base della cura per le leucemie acute rimanga la polichemioterapia ripetuta ciclicamente (con citosina arabinoside e antraciline per le mieloidi e con vincristina, prednisone, asparaginasi, metotrexate per le linfoidi), le nuove conoscenze sulle caratteristiche biologiche di queste patologie stanno migliorando la terapia e la sopravvivenza. Per i pazienti giovani adulti, al momento, il trattamento che garantisce una maggiore probabilità di guarigione è il trapianto di midollo osseo allogenico in remissione di malattia dopo chemioterapia. I nuovi farmaci che stanno migliorando la sopravvivenza dei pazienti fanno parte principalmente della classe degli anticorpi monoclonali, degli inibitori delle tirosinchinasi ed i farmaci epigenetici. Recentemente lo sviluppo di tecniche di manipolazione del DNA sempre più precise, ha permesso di veicolare dei frammenti di DNA all'interno dei linfociti T in modo da insegnare loro come riconoscere la cellula malata e scatenare contro di essa il sistema immunitario (CAR-T). Nel caso di CAR-T le cellule del malato vengono prelevate, modificate in modo che esprimano CAR (un recettore posto sulla superficie dei linfociti capace di aumentare la risposta immunitaria) e successivamente infuse al malato. Questo approccio terapeutico sembra essere estremamente efficace.

TUMORI RARI - Incidenza

Tabella 1. Tassi grezzi di incidenza (per 100.000) e intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) e casi osservati. Tassi per sesso ed età.
Periodo 2001-2015, tumori rari

Sede tumorale	Casi osservati		SESSO				ETÀ					
	Tasso	IC 95%	MASCCHI		FEMMINE		0-54 ANNI		55-64 ANNI		65+ ANNI	
			Tasso	IC 95%	Tasso	IC 95%	Tasso	IC 95%	Tasso	IC 95%	Tasso	IC 95%
Tumori epiteliali di testa e collo	17,97	17,32-18,65	27,43	26,28-28,63	9,03	8,38-9,70	4,60	4,20-5,03	34,68	32,13-37,37	47,58	45,34-49,91
Tumori dell'occhio	0,95	0,80-1,11	1,25	1,01-1,52	0,66	0,50-0,87	0,34	0,24-0,47	1,67	1,15-2,35	2,31	1,84-2,87
Tumori rari epiteliali dell'apparato digestivo	20,18	19,48-20,89	23,27	22,20-24,37	17,25	16,36-18,18	3,59	3,24-3,98	28,20	25,90-30,64	63,96	61,36-66,65
Tumori rari epiteliali della cavità toracica	5,41	5,05-5,78	8,43	7,79-9,10	2,55	2,22-2,93	0,73	0,57-0,91	7,85	6,66-9,18	17,67	16,32-19,11
Tumori rari dell'apparato genitale femminile	20,83	20,13-21,56	1,62	1,35-1,93	39,00	37,65-40,38	9,24	8,66-9,85	29,41	27,07-31,90	49,78	47,49-52,16
Tumori rari dell'apparato urinario	3,46	3,18-3,77	4,95	4,46-5,47	2,06	1,76-2,40	0,32	0,22-0,45	4,00	3,17-4,98	12,32	11,19-13,53
Tumori rari dell'apparato genitale maschile	4,22	3,90-4,55	8,61	7,97-9,29	-	-	4,97	4,55-5,42	2,58	1,92-3,39	2,93	2,40-3,55
Tumori rari della pelle e del melanoma maligno mucoso	0,12	0,07-0,19	0,09	0,04-0,19	0,15	0,08-0,26	0,03	0,01-0,08	0,15	0,03-0,44	0,37	0,20-0,63
Tumori embrionali*	0,33	0,25-0,44	0,44	0,31-0,62	0,23	0,14-0,36	5,95*	4,29-8,05	0,46*	0,17-0,99	0,04*	0,01-0,08
Sarcomi	9,33	8,86-9,82	10,48	9,77-11,23	8,24	7,63-8,89	4,31	3,92-4,73	13,11	11,56-14,81	21,82	20,31-23,41
Tumori neuroendocrini	6,75	6,35-7,16	7,10	6,52-7,72	6,41	5,87-6,98	2,47	2,18-2,79	11,64	10,19-13,25	16,46	15,15-17,85
Tumori del sistema nervoso centrale	6,51	6,12-6,92	7,67	7,07-8,32	5,42	4,92-5,95	3,65	3,29-4,04	13,21	11,66-14,92	11,11	10,04-12,26
Tumori degli organi endocrini	0,37	0,28-0,47	0,39	0,26-0,56	0,34	0,23-0,50	0,19	0,12-0,30	0,46	0,21-0,86	0,82	0,55-1,17
Malattie ematologiche rare	41,88	40,88-42,90	46,53	45,02-48,08	37,48	36,16-38,83	15,08	14,34-15,85	51,08	47,97-54,33	114,73	111,23-118,31

* per i tumori embrionali le classi di età sono le seguenti: 0-4 anni, 5-14 anni, 15+ anni

Incidenza: i tumori neuroendocrini

Tabella 2. Tassi grezzi di incidenza (per 100.000) e intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) e casi osservati. Periodo 2001-2015, tumori neuroendocrini

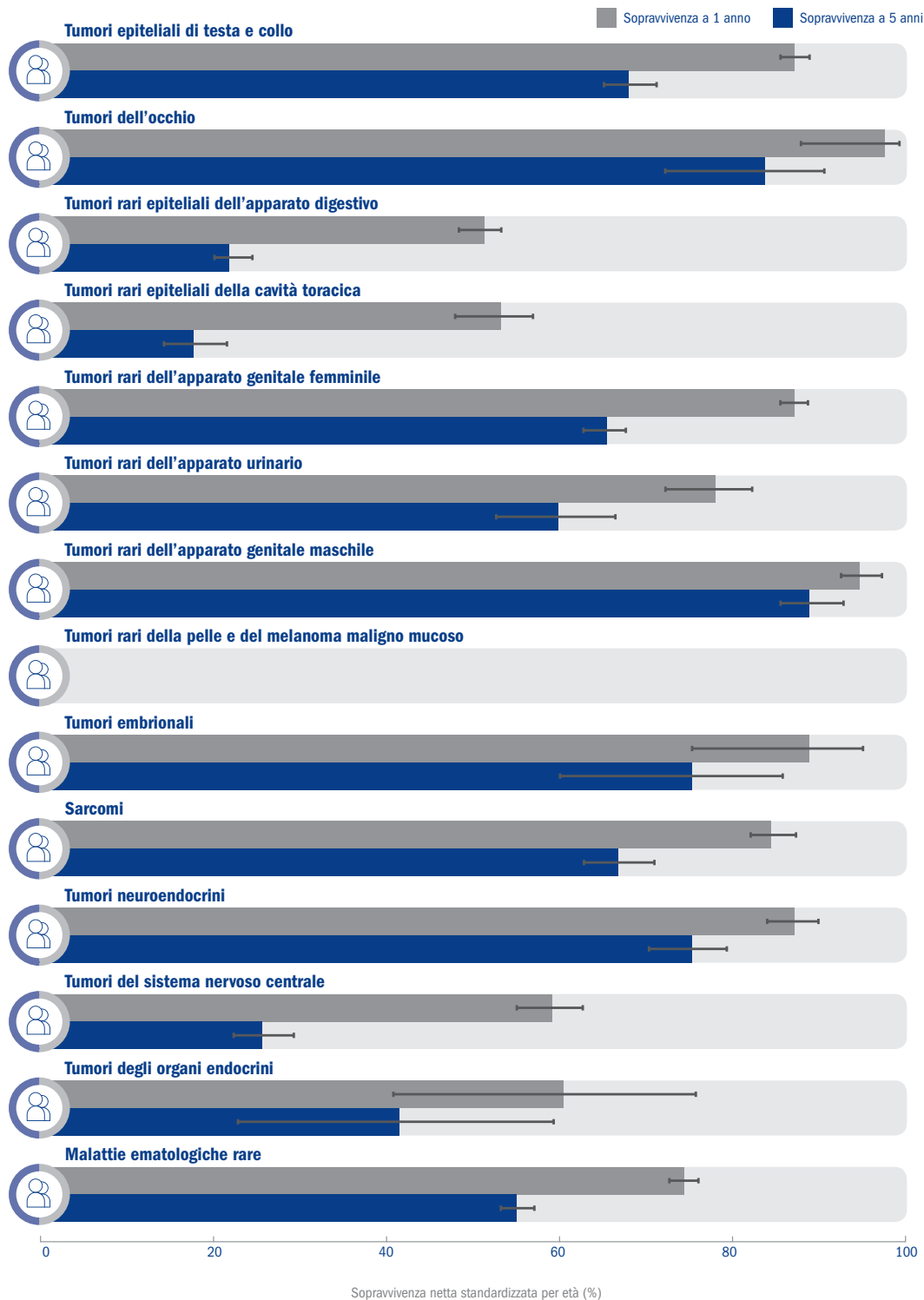
	Tasso	IC 95%	Casi osservati
TUMORI NEUROENDOCRINI	6,75	6,35-7,16	1.069
GEP, well-differentiated not functioning endocrine carcinoma	2,63	2,39-2,90	417
GEP, poorly-differentiated endocrine carcinoma	0,91	0,77-1,07	144
GEP, mixed endocrine-exocrine carcinoma	0,01	0,00-0,04	1
Neuroendocrine carcinoma of thyroid gland	0,71	0,59-0,86	113
Neuroendocrine carcinoma of skin	0,01	0,00-0,04	1
Typical and atypical carcinoid of the lung	1,33	1,16-1,52	211
Neuroendocrine carcinoma of other sites	1,10	0,94-1,27	174
Pheochromocytoma, malignant	0,04	0,01-0,08	6
Paraganglioma	0,01	0,00-0,05	2

GEP: gastroenteropancreatic tract

Sopravvivenza

Figura 1. Sopravvivenza netta a 1 e a 5 anni dalla diagnosi di tumore raro.

Coorte di diagnosi 2001-2011

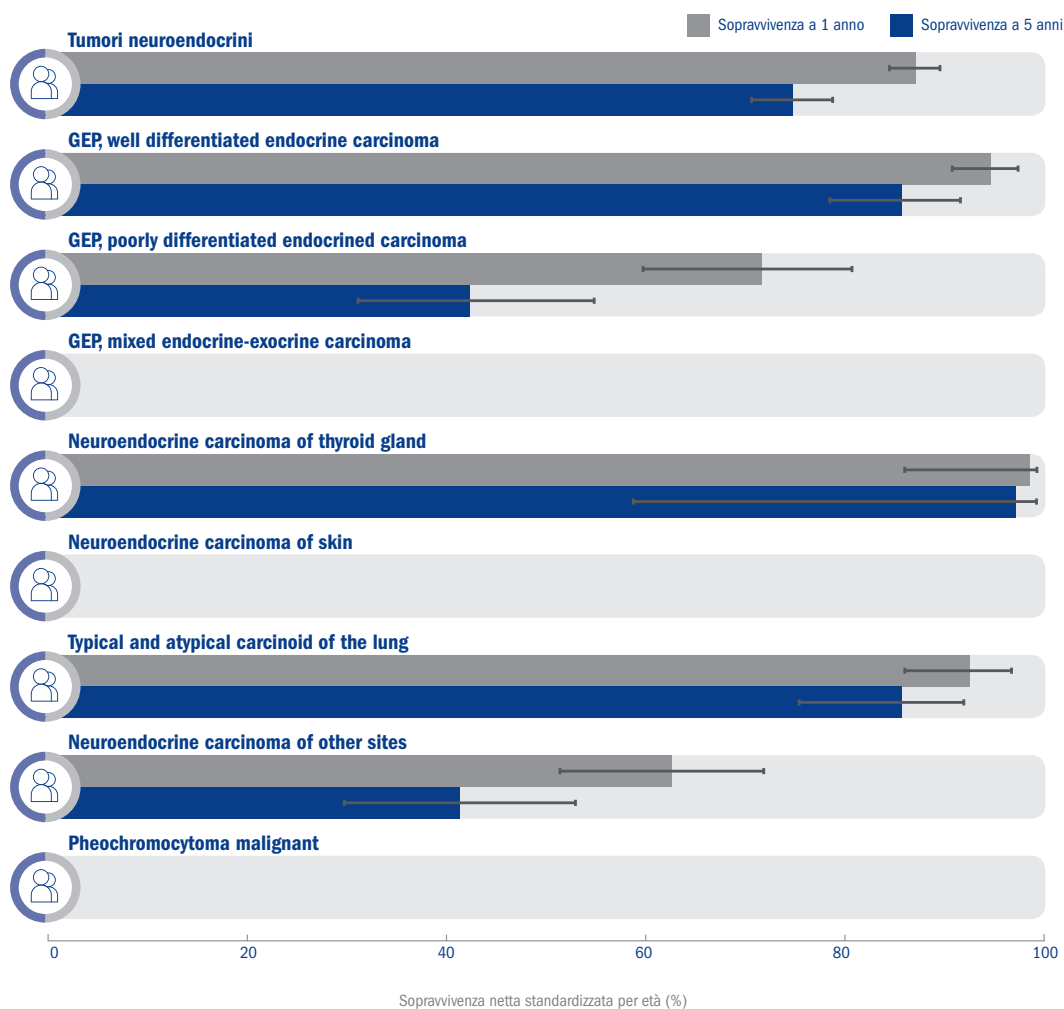


La sopravvivenza non è stimata se il numero di casi incidenti era pari a 30 o inferiore.

Sopravvivenza: i tumori neuroendocrini

Figura 2. Sopravvivenza netta a 1 e a 5 anni dalla diagnosi di tumore neuroendocrino.

Coorte di diagnosi 2001-2011



La sopravvivenza non è stimata se il numero di casi incidenti era pari a 30 o inferiore; GEP: gastroenteropancreatic tract

Prevalenza

Tabella 3. Prevalenza osservata (proporzione per 100.000 e intervalli di confidenza - IC 95%) per durata dalla diagnosi alla data di prevalenza 01.01.2016. Tumori rari

	<= 2 ANNI		<=5 ANNI		<= 15 ANNI	
	proporzione	IC 95%	proporzione	IC 95%	proporzione	IC 95%
Tumori epiteliali di testa e collo	28,70	25,63-32,04	62,39	57,82-67,23	133,47	126,74-140,46
Tumori dell'occhio	0,81	0,37-1,55	2,44	1,61-3,56	7,79	6,23-9,62
Tumori rari epiteliali dell'apparato digerente	22,82	20,09-25,82	41,56	37,85-45,54	67,46	62,70-72,48
Tumori rari epiteliali della cavità toracica	5,98	4,62-7,60	9,51	7,78-11,51	14,94	12,75-17,40
Tumori rari dell'apparato genitale femminile	36,13	32,67-39,85	77,33	72,23-82,69	168,62	161,05-176,46
Tumori rari dell'apparato urinario	4,62	3,44-6,07	9,42	7,69-11,41	21,55	18,90-24,47
Tumori rari dell'apparato genitale maschile	8,06	6,47-9,92	21,10	18,48-23,99	51,43	47,29-55,84
Tumori rari della pelle e del melanoma maligno mucoso	0,45	0,15-1,06	0,63	0,25-1,31	0,72	0,31-1,43
Tumori embrionali	0,18	0,02-0,65	0,54	0,20-1,18	3,53	2,51-4,83
Sarcomi	14,76	12,58-17,21	32,33	29,06-35,86	70,45	65,58-75,58
Tumori neuroendocrini	12,95	10,91-15,25	30,97	27,77-34,43	61,50	56,96-66,31
Tumori del sistema nervoso centrale	7,97	6,39-9,82	13,49	11,41-15,84	24,72	21,87-27,83
Tumori degli organi endocrini	0,27	0,06-0,79	0,54	0,20-1,18	1,81	1,11-2,80
Malattie ematologiche rare	61,94	57,38-66,76	131,93	125,24-138,88	277,08	267,35-287,07

Prevalenza: i tumori neuroendocrini

Tabella 4. Prevalenza osservata (proporzione per 100.000 e intervalli di confidenza - IC 95%) per durata dalla diagnosi alla data di prevalenza 01.01.2016. Tumori neuroendocrini

	<= 2 ANNI		<=5 ANNI		<= 15 ANNI	
	proporzione	IC 95%	proporzione	IC 95%	proporzione	IC 95%
TUMORI NEUROENDOCRINI	12,95	10,91-15,25	30,97	27,77-34,43	61,50	56,96-66,31
GEP, well-differentiated not functioning endocrine carcinoma	6,61	5,18-8,31	16,66	14,34-19,25	27,98	24,95-31,28
GEP, poorly-differentiated endocrine carcinoma	0,63	0,25-1,31	1,27	0,69-2,13	4,17	3,05-5,56
GEP, mixed endocrine-exocrine carcinoma	0,00	0,00-0,33	0,00	0,00-0,33	0,09	0,00-0,50
Neuroendocrine carcinoma of thyroid gland	1,18	0,63-2,01	2,72	1,83-3,88	9,15	7,45-11,11
Typical and atypical carcinoid of the lung	2,99	2,06-4,20	6,97	5,50-8,71	14,40	12,25-16,82
Neuroendocrine carcinoma of other sites	1,36	0,76-2,24	3,17	2,21-4,41	5,70	4,38-7,30
Pheochromocytoma malignant	0,09	0,00-0,50	0,09	0,00-0,50	0,27	0,06-0,79
Paraganglioma	0,09	0,00-0,50	0,09	0,00-0,50	0,09	0,00-0,50

GEP: gastroenteropancreatic tract

Considerazioni epidemiologiche

di EMANUELE CROCETTI

La definizione adottata per i tumori rari è, come spiegato nei Materiali e Metodi, frequentista e include tutte le neoplasie con un'incidenza inferiore ad un certo cut-off nella popolazione europea.

Questo significa che in altre popolazioni anche tumori diversi possono avere il criterio dei rari mentre, al contrario, tumori rari in Europa, possono non esserlo in altri Paesi. Ad esempio in Romagna alcuni tumori definiti rari da RARECAREnet, come: diffuse large B-cell lymphoma, squamous cell carcinoma of larynx, multiple myeloma, thyroid carcinoma, hanno un'incidenza che supera il cut-off di 6 casi per 100.000 per anno (lo stesso accade in Italia). In particolare, il tumore della tiroide in Romagna è una delle 10 sedi più frequenti e perciò è stato eliminato dal gruppo "tumori rari degli organi endocrini". In Romagna ogni anno vengono diagnosticati in media circa 1.500 tumori rari. Ciò non deve stupire, infatti sia in Italia che in Europa si stima che il loro peso complessivo sia tra un quarto e un quinto del totale di tutti i tumori [1], **Tabella 1**. Sono tumori che non sono limitati ad un sesso, ad una fascia d'età e che possono riguardare tutti gli organi.

La loro frequenza complessiva è fuorviante perché non modifica i problemi comuni a ciascuna delle circa 200 entità, legati proprio alla loro rarità: non vengono considerati prontamente in caso di sintomi nelle diagnosi differenziali, difficilmente in un centro ne vengono diagnosticati/trattati un numero sufficiente per creare un'esperienza e una competenza specifica, è difficile raccogliere casistiche per effettuare trial clinici dove sperimentare nuovi farmaci. Per altro la loro rarità disincentiva l'impegno economico legato alla ricerca e allo sviluppo di nuove molecole mancando 'un mercato' potenziale che possa rendere l'investimento vantaggioso.

Nella Tabella 1 è descritta l'incidenza per i 14 gruppi di tumori rari divisi per topografia/morfologia. Le numerosità maggiori sono per le malattie ematolo-

giche, i tumori dell'apparato genitale femminile e dell'apparato digestivo, ma sono numerosità complessive e all'interno di ciascuno di questi gruppi vi sono sottogruppi diversi, alcuni con una frequenza attesa di 1 caso ogni 10.000.000 di soggetti/anno. Oltre ai dati complessivi di sopravvivenza e di prevalenza a diversi intervalli dalla diagnosi (**Figura 1** e **Tabella 3**) è presentato un approfondimento sui tumori neuroendocrini. Per i tumori neuroendocrini sono presentati i principali indicatori epidemiologici, **Tabella 2**, **Figura 2** e **Tabella 4**, ma il significato generale è usarli per esemplificare come all'interno di ciascun gruppo principale di tumori rari vi siano molti sottogruppi, ciascuno con le proprie peculiarità epidemiologiche e con caratteristiche legate alla definizione adottata che indirizzano verso il trattamento più appropriato.

Nell'ambito del gruppo sono comprese forme che differiscono anche di cento volte per frequenza, che possono interessare organi diversi e con sopravvivenza anche molto diversa. I tumori neuroendocrini derivano da cellule del sistema neuroendocrino che sono presenti in molti organi. Solo recentemente è stata proposta dalla IARC-WHO una classificazione comune [2] che si basa su vari livelli classificativi (esempio carcinomi neuroendocrini e tumori neuroendocrini di diverso grado di differenziazione, oltre che peculiarità sede specifiche) che si pone l'obiettivo di uniformare le modalità diagnostiche patologiche fornendo, di conseguenza, messaggi comuni ai clinici.

La definizione di centri d'eccellenza dove si concentra la competenza e la loro messa in rete è la soluzione per permettere diagnosi tempestive e terapie adeguate su tutto il territorio nazionale.

Riferimenti bibliografici

1. AIRTUM Working Group. *Italian cancer figures-Report 2015: The burden of rare cancers in Italy*. Epidemiol Prev. 2016;40(1 Suppl 2):1-120.
2. Rindi G., Klimstra D.S., Abedi-Ardekani B., et al. *A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal*. Mod Pathol. 2018;31(12):1770-1786.

Considerazioni cliniche

di TONI IBRAHIM

La presa in carico dei pazienti con tumore raro deve essere nell'ambito di un team multidisciplinare dedicato dalla diagnosi, all'assistenza e la ricerca. Questo per diminuire gli errori nelle varie fasi di malattia, aumentare le opportunità terapeutiche e promuovere attività di ricerca con alto livelli di evidenza.

1 - Sarcomi

Sono noti almeno 50 sottotipi. Nell'adulto le cellule maligne si formano all'interno dei cosiddetti tessuti molli dell'organismo quali muscoli, i tessuti connettivi, i vasi sanguigni o linfatici, i nervi, i legamenti e il tessuto adiposo o prendere origine dall'osso. La metà dei sarcomi si forma a livello degli arti superiori o inferiori, gli altri possono interessare il tronco, la testa, il collo, gli organi interni o il retroperitoneo, ovvero la parte posteriore della cavità addominale, ricca di tessuto adiposo e connettivo. Di fondamentale importanza è l'esame biptico che permette di discriminare tra le varie tipologie di sarcomi e che spesso richiede l'identificazione di un patologo dedicato e l'integrazione con le informazioni clinico-radiologiche del paziente.

La chirurgia costituisce il cardine del trattamento delle forme in fase localizzata e in casi selezionati di malattia metastatica. La radioterapia può avere un ruolo in alcuni casi come nel ridurre le recidive locali. La chemioterapia, invece, viene usata in alcuni sarcomi in fase neo/adjuvante e in altri in solo fase metastatica. La terapia biologica si usa in alcuni sarcomi come i GIST.

2 - Neoplasie Neuroendocrine (NEN)

Le NEN sono tumori rari che prendono origine dalle cellule del sistema endocrino. I più frequenti riguardano il tratto gastro-entero-pancreatico (70%), e l'apparato respiratorio (20%) o altre regioni del corpo come cute, tiroide, paratiroide e surreni (10%). Sono divisi in forme ben differenziate a buona prognosi e poco differenziate a prognosi peggiore. Circa il 20% di que-

sti tumori possono produrre sostanze biologicamente attive (per esempio serotonina, insulina, adrenalina e istamina). La cosiddetta "sindrome da carcinoide" è caratterizzata da diarrea profusa, flushing e sindrome cardiaca/respiratoria. Alcune forme sono familiari e riconducibili a malattie specifiche.

Dal punto di vista diagnostico, le tecniche di "imaging" tradizionale quali TC e RM vengono affiancate da metodiche più recenti quali la PET che può utilizzare sia un radiotracciante metabolico quale il FDG sia un radiofarmaco in grado di legarsi ai recettori per la somatostatina molto spesso presenti in questi tumori. Dal punto di vista terapeutico, la chirurgia riveste un ruolo curativo anche in presenza di malattia metastatica. La terapia medica si avvale sia della chemioterapia soprattutto nelle forme meno differenziate, sia di farmaci che legano i recettori della somatostatina (octreotide e lanreotide), sia di farmaci a bersaglio quali l'everolimus e il sunitinib. Inoltre è importante il trattamento degli eventi sindromici costituito da varie terapie ancillari prevalentemente nei tumori di tipo funzionanti. La radiologia interventistica trova indicazione in casi selezionati di malattia avanzata per esempio a livello epatico. La terapia radiometabolica o radio-recettoriale risulta essere molto efficace soprattutto nelle forme più differenziate e consiste nell'irradiazione selettiva delle cellule tumorali, da parte della radioattività trasportata all'interno della cellula tumorale, in seguito all'internalizzazione del complesso formato dal recettore della somatostatina e dal radiofarmaco (Itrio-90 o Lutezio-177).

3 - Tumori cerebrali

I tumori cerebrali sono forme tumorali che colpiscono il sistema nervoso centrale.

Si distinguono in tumori primitivi, che si sviluppano nel SNC, tumori secondari (metastasi), che prendono origine da tumori che crescono in altri organi (ad esempio, polmone o mammella).

Sono racchiusi in questa categoria tutti i tumori che nascono dalle cellule gliali. I tumori gliali si classificano in vari sottotipi, distinti in base al tipo cellulare da cui originano e al grado di differenziazione o di malignità. I gliomi più comuni sono gli astrocitomi (che originano dalle cellule astrocitiche), gli

oligodendrogliomi (dalle cellule oligodendrogliali) e gli ependimomi (dalle cellule ependimali). Gli astrocitomi (compreso il glioblastoma) rappresentano l'85% circa di tutti i gliomi dell'adulto.

La caratterizzazione molecolare (esempio mutazione IDH1\2 e codelezione 1p-19q), sono diventati fattori determinanti per prognosi e diagnosi.

La chirurgia è il trattamento standard di qualunque tipo, ma non è sempre possibile, in quanto dipende dalla sede della lesione e dai rapporti di quest'ultima con le strutture funzionali circostanti.

La radio-chemioterapia a seguire chemioterapia, è oggi il trattamento standard nei gliomi ad alto grado in fase post-operatoria o nei casi di non indicazioni chirurgiche.

La mono/polichemioterapia sia per via orale o per via endovenosa ed altre tecniche di trattamento (RT) possono avere un ruolo palliativo.

4 - Tumori testa-collo

Le sedi di insorgenza sono: cavità orale, faringe, laringe, cavità nasali e seni paranasali, ghiandole salivari, tiroide, pelle, orecchio ed osso temporale, orbita e la base del cranio.

La diagnosi e stadiazione si avvalgono di tecniche di imaging quali TC e RM e della PET soprattutto nella malattia metastatica.

Oggi, grazie all'ausilio delle nuove tecnologie, la chirurgia è meno invasiva ed è in grado di garantire risultati oncologici validi anche con approcci mini-invasivi e in integrazione ad altri trattamenti come la radio/chemioterapia.

Il trattamento radioterapico in associazione alla chemioterapia svolge un ruolo importante nelle forme localmente avanzate. La radioterapia (più o meno chemioterapia) esclusiva con intento curativo è frequentemente indicata come primo trattamento di scelta, per esempio nei tumori rinofaringei o nel trattamento del tumore della laringe nello stadio iniziale, come alternativa non invasiva alla chirurgia. Nel distretto capo-collo il ruolo della chemioterapia è di supporto in caso di malattia avanzata, allo scopo di ridurre il volume del tumore primitivo prima di procedere alla sua asportazione chirurgica o per controllare la malattia tumorale diffusa ad altre sedi dell'organismo (metastasi).

Negli ultimi anni si va affermando sempre più l'uso dell'immunoterapia in questi tumori nella malattia metastatica.

5 - Tumori rari polmonari

Fanno parte di tale categoria:

- il carcinoma adenosquamoso (0,4-4% NSCLC);
- i carcinomi polmonari derivanti dalle ghiandole salivari. 0,1-0,2%;
- il carcinoma sarcomatoide tra 0,3 e il 3% dei NSCLC (possibile correlazione con il fumo ma anche con l'amianto);
- i tumori polmonari a cellule granulose 0,2%.

6 - Tumori vie biliari

Comprendono: colangiocarcinoma intraepatico, extraepatico peri-ilare, extraepatico distale e il tumore della colecisti.

I fattori di rischio sono cirrosi, epatiti B o C croniche, obesità, diabete e alcool ma anche in misura minore infiammatorie croniche intestinali, fumo e polimorfismi genetici.

La chirurgia in questi tumori ha intento radicale. Purtroppo la maggior parte dei pazienti con tumore delle vie biliari si presenta alla diagnosi con malattia localmente avanzata o metastatica e, anche dopo un intervento chirurgico radicale e potenzialmente curativo, la recidiva si manifesta in più della metà dei casi nei primi 2 anni. La prognosi è severa e la chemioterapia riveste un ruolo palliativo.

7 - Tumori del testicolo

Le neoplasie testicolari sono suddivise in germinali (seminomatose e non seminomatose), non germinali e miste.

Le condizioni di rischio maggiori sono: criptorchidismo, e in misura minore, l'ipospadia e con l'ernia inguinale. Il trattamento chirurgico delle forme iniziale prevede l'orchifunicolectomia per via inguinale.

La radioterapia può avere un ruolo sia in fase adiuvante che nelle recidive. La chemioterapia può essere impiegata nelle forme avanzate, dove riveste un ruolo palliativo e prevede l'uso di diversi farmaci e schemi a seconda della prognosi della malattia stessa.

Materiali e metodi

di SILVIA MANCINI

Popolazione di riferimento

La presente pubblicazione descrive i nuovi casi di tumore maligno (casi incidenti) diagnosticati nella popolazione residente nelle province di Ravenna, Forlì-Cesena e Rimini, e i decessi per tumore riscontrati nella stessa popolazione (**Figura 1**). Del territorio di competenza del Registro Tumori di Popolazione della Romagna (RTRo) fanno parte anche l'Azienda USL di Imola (dall'anno 2003) e i comuni dell'Alta Valmarecchia (dal 2010). Dal 2018, inoltre, il RTRo ha inglobato anche il territorio di Ferrara. A causa della loro più recente annessione, queste aree geografiche non sono state incluse nelle analisi presentate.

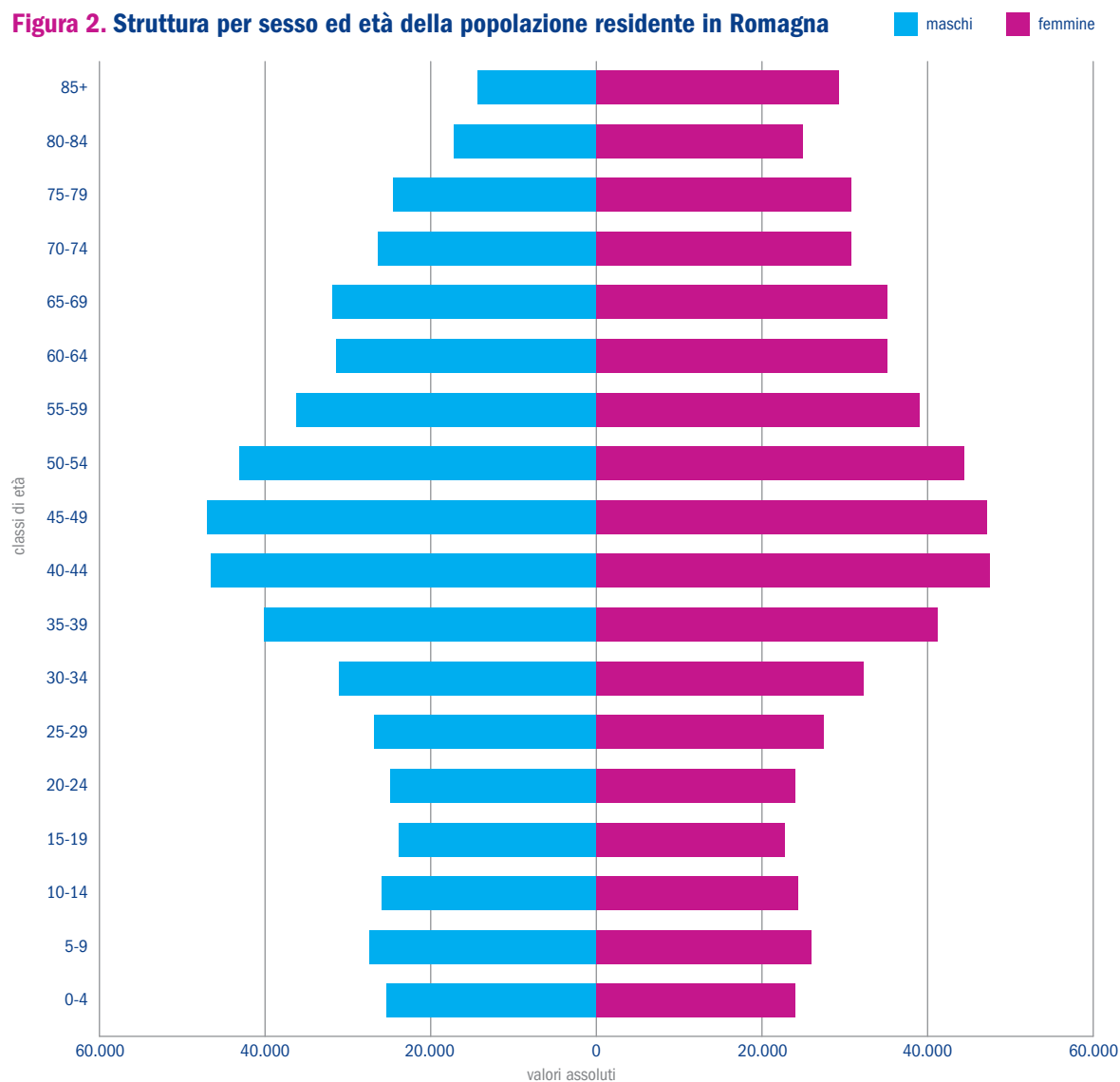
Figura 1. Territorio del Registro Tumori della Romagna suddiviso per province



Il periodo analizzato va dai primi anni di attivazione del RTRo agli anni più recenti di registrazione, ossia dal 1986 al 2015. Alcune analisi hanno riguardato solo il quinquennio più recente, il 2011-2015. Le popolazioni a rischio, utilizzate come denominatore nelle misure di frequenza, sono rappresentate dalle popolazioni residenti nelle tre province, rilevate al 01.01 di ogni anno considerato [1].

Estesa su di una superficie di 4769 km², la Romagna è costituita da 74 comuni. La popolazione residente al 01.01.2015 era pari a 1.126.039 abitanti, dei quali 545.032 maschi e 581.007 femmine. In **Figura 2** si riporta la distribuzione per sesso ed età della popolazione residente in Romagna.

Figura 2. Struttura per sesso ed età della popolazione residente in Romagna



Classificazioni utilizzate

La definizione delle sedi tumorali è basata sulla terza revisione della Classificazione Internazionale delle Malattie per l'Oncologia (ICD-O-3) [2].

I decessi tumorali invece sono stati selezionati fino al 2008 in base alla classificazione ICD9 [3] e dal 2009, a seguito del cambio di codifica avvenuto a livello regionale, utilizzando la classificazione ICD10 [4].

Analisi statistiche

Per le 10 sedi tumorali più frequenti (**Tabella 1 Appendice**) e per il gruppo dei tumori emolinfopoiетici sono state elaborate delle schede specifiche contenenti analisi dettagliate su:

- Incidenza e mortalità;
- Prevalenza;
- Sopravvivenza.

Per le analisi di incidenza, mortalità e prevalenza è stato utilizzato il software SEER*Stat 8.3.5 [5], ad eccezio-

ne delle previsioni di incidenza e mortalità elaborate con il software STATA 15.1 [6], utilizzato anche per tutte le analisi di sopravvivenza.

Numero casi

Indica il numero di nuove diagnosi di tumore (incidenza) o dei decessi per tumore (mortalità) nel periodo considerato. In particolare, si riporta, nelle schede specifiche per tumore, il numero medio annuo nell'ultimo quinquennio disponibile, il numero di casi totale e la percentuale della sede in studio sul totale di tutti i tumori.

Tasso grezzo

Il tasso grezzo (T) è una misura di frequenza ottenuta rapportando il numero di casi incidenti (o decessi) per tumore (N), verificatisi in un certo intervallo di tempo in una popolazione di riferimento (P). Essendo i tumori un fenomeno relativamente raro e per rendere il numero più facilmente leggibile, il tasso di incidenza (o di mortalità) è moltiplicato per 100.000 soggetti, per cui indica il numero medio di tumori (o di decessi) che si sono verificati ogni 100.000 residenti.

$$T = N/P \times 100.000$$

Tasso età specifico

Il tasso età specifico (Ti) è calcolato rapportando il numero di casi (o decessi) occorsi in una certa fascia d'età, di solito quinquennale (Ni), alla popolazione corrispondente (Pi). Il tasso è solitamente riferito agli eventi occorsi in un anno in 100.000 soggetti di quella fascia d'età.

$$Ti = Ni/Pi \times 100.000$$

Tasso standardizzato per età

I tumori riguardano prevalentemente persone in età avanzata, quindi parte delle differenze tra i tassi grezzi osservati in popolazioni diverse (nello spazio e nel tempo) può essere dovuta alla loro diversa struttura per età. Per effettuare dei confronti nel tempo (andamenti temporali) e nello spazio (confronti fra aree), è necessario ricorrere alla metodologia statistica della standardizzazione per età. Con il *metodo diretto* (utilizzato in questa pubblicazione) si attribuiscono dei pesi ad ogni classe di età. In questo modo si assume che le popolazioni a confronto abbiano la stessa struttura per età della popolazione standard. Il tasso standardizzato per età si calcola come segue:

$$TSD = \frac{\sum(Ti \times Pi^*)}{\sum Pi^*} \times 100.000$$

dove Pi* è il peso attribuito alla classe di età i, secondo la popolazione standard scelta come riferimento. La popolazione standard utilizzata in questa pubblicazione è quella Europea 2013 [7].

Rischio cumulativo

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

La misura del rischio cumulativo viene espressa come numero di persone che sarebbe necessario seguire nel corso della loro vita, in assenza di decessi, affinché una di queste abbia una diagnosi di tumore. Rispetto alla sede, tanto più il tumore è frequente, tanto minori saranno le persone da seguire per riscontrarne una con diagnosi di tumore.

A partire dai tassi specifici per età è possibile, tramite una formula matematica, calcolare il rischio cumulativo:

$$\text{Rischio cumulativo} = 1 - e^{(-H \cdot \sum T_i / K)}$$

dove T_i è il tasso specifico per età, H è l'ampiezza delle classi di età (nel nostro caso 5) e K solitamente è pari a 100.000.

L'inverso del rischio cumulativo definisce il numero di soggetti che è necessario seguire nel corso della vita (da 0 a 84 anni) per trovarne uno che sviluppi un tumore.

Prevalenza

La prevalenza è la misura dei soggetti con diagnosi di tumore e viventi a una certa data di riferimento. La prevalenza è un indicatore di utilità specifica per la pianificazione sanitaria perché indicativa del reale carico assistenziale che necessitano i pazienti oncologici. Si può esprimere sia come numero di individui prevalenti nella popolazione sul totale sia come proporzione di individui sul totale della popolazione considerata. In questa pubblicazione, la prevalenza è stata calcolata all'01.01.2016, data in cui si è valutato lo stato in vita dei pazienti. La prevalenza calcolata utilizzando direttamente i dati di incidenza e di stato in vita archiviati dai Registri Tumori si definisce *prevalenza osservata*. Per la quasi totalità dei Registri Tumori italiani, la prevalenza osservata è incompleta perché i Registri possono rilevare soltanto le diagnosi di tumore che si sono verificate dopo l'avvio della registrazione (nel nostro caso dal 1986), perciò la prevalenza completa deve essere stimata considerando sia la prevalenza osservata, sia la frazione di prevalenza completa non osservata nei periodi antecedenti l'inizio della registrazione. Esistono diversi metodi per stimare la prevalenza che possono dar luogo a risultati differenti. La stima della prevalenza completa non è stata affrontata in questa pubblicazione, dove si presenta una *prevalenza di durata limitata* a 5, 10 e 20 anni dalla diagnosi.

Determinare la prevalenza dal conteggio dei pazienti viventi ad una certa data potrebbe indurre una certa sottostima a causa della proporzione, generalmente esigua, dei soggetti per i quali non è noto lo stato in vita. Per questi casi, definiti "persi al follow-up", è stato stimato il numero di vivi alla data indice.

Il totale dei casi prevalenti, essendo riferito a soggetti, non corrisponde alla somma dei casi prevalenti per singola sede tumorale, in quanto un soggetto può avere più di un tumore ma, in tal caso, viene conteggiato una sola volta nel totale dei pazienti oncologici.

Trend temporali e stime future

I tassi di incidenza e di mortalità standardizzati per età sono stati riportati, per ogni sede oggetto di analisi, per l'intero periodo di osservazione, complessivamente 30 anni, dal 1986 al 2015. I dati dei Registri Tumori, per loro definizione, sono soggetti a una certa latenza temporale, perciò, per fornire dati più recenti, i tassi sono stati stimati fino al 2020, fornendo anche una previsione nel prossimo futuro. Le stime di incidenza per l'anno 2020 sono state prodotte applicando i tassi età, sesso e sede specifici, proiettati al 2020, alla popolazione italiana residente nell'anno 2020, prevista dall'ISTAT (ipotesi centrale - www.demo.istat.it). La proiezione dei tassi 2011-2015 al 2020 è stata ottenuta moltiplicando i tassi di incidenza età e sede specifici per il relativo coefficiente di cambiamento percentuale annuo (Annual Percent Change - APC) per il periodo 1986-2015, o l'intervallo più recente nel caso si sia verificato un cambiamento di tendenza.

Sopravvivenza

La sopravvivenza esprime una misura dei pazienti che sopravvivono alla malattia a distanza di tempo (in genere anni) dalla diagnosi.

La *sopravvivenza osservata* misura la proporzione di pazienti viventi tenendo, però, in considerazione tutti i decessi, anche quelli non correlati al tumore in oggetto. In questo modo si ottiene una sovrastima della letalità del tumore perché si attribuisce implicitamente a esso l'intera mortalità dei pazienti. Questa sovrastima è tanto maggiore quanto maggiore è l'età del paziente. Nell'ambito dei Registri Tumori la misura più utilizzata è quindi un'altra, la *sopravvivenza netta*, tramite la quale è possibile ricondursi alla ipotetica (fittizia) situazione in cui la patologia tumorale in studio sia l'unica causa di morte. La sopravvivenza netta stima la probabilità di sopravvivere dopo una diagnosi di tumore eliminando la distorsione derivante dalla possibilità di morire per altre cause. È un indicatore ideale per confrontare la sopravvivenza tra popolazioni o periodi temporali diversi, perché esclude che le differenze eventualmente riscontrate possano essere attribuite a variazioni del rischio di morire per cause diverse dal cancro.

In linea con quanto pubblicato a livello italiano, per stimare la sopravvivenza netta è stato utilizzato l'approccio di Pohar-Perme [8]. Questo metodo è robusto rispetto a violazioni dell'assunzione di indipendenza tra il rischio di morire per il cancro e il rischio di morire per altre cause e rappresenta un'innovazione introdotta in seguito all'importante progresso nella comprensione e nella stima della sopravvivenza netta di questi ultimi anni.

Le analisi di sopravvivenza hanno riguardato i casi incidenti dal 1997 al 2015 con aggiornamento dello stato in vita al 31.12.2016. La sopravvivenza è stata calcolata per i soggetti di età maggiore a 15 anni e sono stati considerati eleggibili, per uno stesso soggetto, anche i tumori successivi al primo, mentre sono stati esclusi i casi notificati dal solo certificato di decesso o da autopsia (diagnosi coincidente con la data di decesso).

Quando era possibile monitorare per almeno 5 anni una coorte di pazienti, la sopravvivenza è stata calcolata con un approccio di *coorte*. Se invece i dati a disposizione non permettevano il calcolo della sopravvivenza, le stime di sopravvivenza sono state proiettate in periodi non ancora osservabili con un approccio definito *ibrido* [9] (per esempio, la sopravvivenza a 5 anni dei tumori diagnosticati nel 2012-2015).

Confronti geografici

I tassi standardizzati per età di incidenza e di mortalità, così come la sopravvivenza netta standardizzata per età, sono stati presentati per il territorio nazionale, la Romagna e per le sue tre province. In Italia più di 41 milioni di cittadini, pari al 70% della popolazione vivono in aree coperte dall'attività dei Registri Tumori accreditati dall'Associazione Italiana dei Registri Tumori – AIRTUM [10]. I dati italiani, in questa pubblicazione, si riferiscono al pool dei Registri che hanno fornito dati per il periodo 2011-2015.

Oltre al dato puntuale, è stata calcolata anche una stima intervallare, cioè gli intervalli di confidenza al 95%. Nei grafici presentati in questa pubblicazione, gli intervalli di confidenza sono rappresentati da barre di errore. Quando le barre di errore di due misure non si sovrappongono, si può presupporre una differenza statisticamente significativa tra gli indicatori di diverse popolazioni poste a confronto.

Tumori rari

Per i tumori rari è stata predisposta una scheda differente, in cui sono presentati i dati di incidenza, sopravvivenza e prevalenza.

La definizione e l'elenco di tumori rari sono quelli proposti dal progetto RARECAREnet, Information Network on Rare Cancers: i tumori rari sono entità (definite come combinazioni di codici topografici e morfologici della ICD-0-3) con un tasso di incidenza inferiore a 6 per 100.000 per anno nella popolazione europea. Sono stati analizzati tutti i 198 tumori rari identificati da RARECAREnet, classificati in 14 grandi gruppi. Alcuni tumori definiti rari da RARECAREnet (come ad esempio: *diffuse large B-cell lymphoma*, *squamous cell carcinoma of larynx*, *multiple myeloma*, *thyroid carcinoma*) hanno un'incidenza che supera il cut-off di 6 casi per 100.000 per anno in Romagna (e anche in Italia). In particolare, il tumore della tiroide in Romagna è una delle 10 sedi più frequenti e perciò è stato eliminato dal gruppo "tumori rari degli organi endocrini".

L'elenco di tumori rari proposto dal progetto RARECAREnet è costituito da 3 livelli. Il livello più basso è rappresentato da ciascun cancro, con i relativi codici morfologici e topografici. I tumori di questo livello sono poi raggruppati in categorie (livello 2) di tumori considerati simili dal punto di vista della gestione clinica e della ricerca. I tumori del livello 2 sono poi ulteriormente raggruppati in categorie più generali di tumori (livello 1), ossia i 14 grandi gruppi per cui sono presentate le analisi. Solo per il gruppo dei tumori neuroendocrini sono presentati i dati anche per il livello 2 e 3.

Per quanto riguarda la metodologia, si è seguito, in parte, quanto presentato nella pubblicazione “I tumori rari in Italia – Rapporto 2015” [11], applicandolo ai dati del territorio romagnolo. Sono stati calcolati i tassi grezzi di incidenza come numero di tutti i nuovi casi di tumore che si sono verificati nel periodo 2001-2015 divisi per la relativa popolazione a rischio, per maschi e femmine insieme (anche nel caso di tumori specifici per sesso). Sono presentati, inoltre, i tassi specifici per sesso ed età. È stata calcolata la sopravvivenza netta a 1 e 5 anni dalla diagnosi per i casi diagnosticati dal 2001 al 2011, con follow-up aggiornato al 31.12.2016. Per stimare la prevalenza osservata in Romagna sono stati selezionati i casi diagnosticati dal 2001 al 2015 considerando come data di riferimento l'01.01.2016. La prevalenza osservata nella popolazione generale è stata stratificata per durata (≤ 2 anni, ≤ 5 anni, ≤ 15 anni dalla diagnosi).

Riferimenti bibliografici

1. <http://statistica.regione.emilia-romagna.it/servizi-online/statistica-self-service/popolazione>
2. Fritz A., Percy C., Jack A., et al. *International Classification of Diseases for Oncology*, Third Edition. WHO, 2000.
3. World Health Organization. (1978). *International classification of diseases: [9th] ninth revision, basic tabulation list with alphabetic index*. Geneva: World Health Organization.
4. World Health Organization. (2004). *ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision*, 2nd ed. Geneva : World Health Organization.
5. Surveillance Research Program, *National Cancer Institute SEER*Stat software* (seer.cancer.gov/seerstat) version 8.3.5.
6. StataCorp. 2017. *Stata Statistical Software: Release 15*. College Station, TX: StataCorp LLC.
7. Eurostat (2013). *Revision of the European standard population: Report of the Eurostat's task force*. Luxembourg: European Union.
8. Pohar Perme M., Stare J., Estève J. *On estimation in relative serviva*. Biometrics, 68 (2012), pp. 113-120.
9. Brenner H., and Rachet. B. *Hybrid analysis for up-to-date long-term survival rates in cancer registries with delayed recording of incident cases*. Eur J Cancer 2004;40(16):2494-501.
10. <https://www.registri-tumori.it/cms/>
11. Busco S., Buzzoni C., Mallone S., et al. *Italian cancer figures – Report 2015: The burden of rare cancers in Italy*. Epidemiol Prev. 2016 Jan-Feb;40(1 Suppl 2):1-120.

Conclusioni

di **DINO AMADORI** e **FABIO FALCINI**

I dati riportati in questo lavoro permettono di avere una profonda conoscenza della distribuzione della patologia neoplastica nel territorio della Romagna e al tempo stesso forniscono informazioni di tipo clinico e biologico estremamente utili per il management delle neoplasie. Inoltre, la capacità del sistema registrativo di catturare dati di particolare rilevanza in aree specifiche, e talora anche molto limitate, del territorio permette di attivare studi *ad hoc* estremamente importanti per la pianificazione di interventi di prevenzione primaria mirata a specifici rischi.

La Sanità, che è il primo valore da garantire alla persona, più ancora di altri settori deve essere pensata, organizzata e realizzata sulla base di evidenze scientifiche che dovrebbero essere sempre assunte a fondamento delle scelte strategiche e organizzative.

L'auspicio è che questo lavoro sia veramente considerato una pietra miliare della conoscenza del "carico neoplastico" della Romagna e serva da fonte di riferimento delle scelte politico-amministrative, atte a rendere sempre più elevati i già rilevanti standard terapeutico-assistenziali della Sanità dell'Emilia-Romagna.

Vogliamo concludere richiamando il sottotitolo del libro che recita: "Dalla conoscenza dei dati alla cura dei pazienti" per sottolineare che se è vero che i dati sono il fondamento della scienza e la scienza a sua volta è il fondamento della buona medicina, va sempre tenuto presente che la scienza non è fine a se stessa, ma ha uno scopo ben preciso: essere elemento di sviluppo a beneficio dell'umanità e quindi di ogni singola persona. Il messaggio che vogliamo trasmettere è che la dimensione scientifica del testo trova comunque il suo valore ultimo nella cura del paziente, coinvolgendo, così, in un "*unicum*", scienza e persona.

Questo è il fine ultimo e più nobile della buona medicina.

Appendice

Tabella 1. I primi 10 tumori più frequentemente diagnosticati per sesso e proporzione sul totale dei tumori. Periodo 2011-2015

Rango	MASCHI	FEMMINE	TOTALE
1	Prostata 19,5%	Mammella 29,2%	Mammella 14,0%
2	Polmone 14,3%	Colon-retto 11,9%	Colon-retto 11,9%
3	Colon-retto 11,8%	Polmone 8,1%	Polmone 11,4%
4	Vescica 11,1%	Tiroide 5,6%	Prostata 10,3%
5	Stomaco 5,4%	Stomaco 4,5%	Vescica 7,4%
6	Rene e vie urinarie 5,1%	Utero corpo 4,2%	Stomaco 5,0%
7	Linfoma non Hodgkin 4,2%	Melanoma cutaneo 3,9%	Rene e vie urinarie 4,1%
8	Melanoma cutaneo 3,8%	Pancreas 3,7%	Linfoma non Hodgkin 3,9%
9	Testa e collo 3,7%	Linfoma non Hodgkin 3,6%	Pelle melanoma 3,8%
10	Pancreas 3,3%	Vescica 3,3%	Tiroide 3,7%

Tabella 2. Le prime 10 cause oncologiche di decesso per sesso e proporzione sul totale dei decessi tumorali. Periodo 2011-2015

Rango	MASCHI	FEMMINE	TOTALE
1	Polmone 26,0%	Mammella 14,3%	Polmone 20,5%
2	Colon-retto 10,3%	Polmone 13,8%	Colon-retto 10,9%
3	Prostata 8,3%	Colon-retto 11,6%	Stomaco 8,0%
4	Stomaco 8,3%	Pancreas 8,1%	Pancreas 7,3%
5	Pancreas 6,7%	Stomaco 7,7%	Mammella 6,5%
6	Vescica 5,3%	Sede non specificata 5,1%	Prostata 4,6%
7	Fegato 4,4%	Ovaio 5,0%	Sede non specificata 4,2%
8	Rene e vie urinarie 3,8%	Leucemie 3,8%	Vescica 3,7%
9	Sede non specificata 3,5%	Linfoma non Hodgkin 3,4%	Fegato 3,6%
10	Linfoma non Hodgkin 3,4%	Encefalo e altre SNC 2,7%	Leucemie 3,5%

978-88-916-3923-3

