

# I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA

---

## 2025





# I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA

---

**2025**

 **Intermedia** EDITORE

Via Lunga 16a – 25126 Brescia  
Via Risorgimento 74 – 20017 Rho (MI)  
Via Monte delle Gioie 1 – 00199 Roma  
[intermedia@intermedianews.it](mailto:intermedia@intermedianews.it)

Finito di stampare nel dicembre 2025 da  
Color Art SRL – Rodengo Saiano (BS)

Indice

---

<b>Prefazione</b>	<b>V</b>
<b>Introduzione</b>	<b>VII</b>
<b>Presentazione dei Gruppi di Lavoro</b>	<b>IX</b>
<b>Key points</b>	<b>1</b>
<b>1. I NUMERI</b>	
<b>Epidemiologia</b>	<b>7</b>
Andamento nelle proiezioni dei nuovi tumori in Italia dal 2011 al 2025	7
<b>I Tumori rari</b>	<b>13</b>
I tumori rari e il contributo di EURO CARE	13
Il ruolo delle Associazioni e il quadro generale della rete intorno alle persone con tumori rari	19
<b>Fattori di rischio</b>	<b>25</b>
I fattori di rischio comportamentali in Italia: i dati dai sistemi di sorveglianza PASSI e PASSI d'Argento	25
<b>2. PREVENZIONE</b>	
Funzionamento ed obiettivi del Prevention Hub	65
<b>Gli Screening</b>	<b>69</b>
La diffusione degli screening oncologici in Italia nel 2024	69
Screening oncologici stratificati per rischio	76
Screening dei tumori eredo-familiari	85
<b>Le Vaccinazioni</b>	<b>91</b>
Il contributo di PASSI alla vaccinazione antinfluenzale	91
Vaccinazioni nei pazienti oncologici	96
Proteggere il domani: un modello europeo per rafforzare la prevenzione HPV	101
Il contributo di PASSI alla vaccinazione HPV	108
Descrizione dell'offerta informativa sulla vaccinazione anti-HPV nelle Regioni italiane	113
<b>Tumori HPV correlati</b>	<b>119</b>
Carcinoma squamoso dell'ano	119
Carcinomi dell'orofaringe HPV correlati	123
Tumori ginecologici HPV-correlati	128

### 3. NEOPLASIE PER SINGOLE SEDI

Vie aerodigestive superiori (testa e collo)	135
Esofago	137
Stomaco	140
Colon-retto	143
Fegato	145
Pancreas	147
Colecisti e vie biliari	149
Polmone	151
Melanomi	154
Mesoteliomi	157
Sarcomi dei tessuti molli	159
Mammella	162
Cervice uterina	165
Utero (corpo)	167
Ovaio	170
Prostata	172
Testicolo	174
Rene	176
Vescica	177
Sistema Nervoso Centrale	180
Tiroide	182
Linfomi Hodgkin	183
Linfomi non Hodgkin	185
Leucemie	187
Neoplasie neuroendocrine dell'apparato digerente	189

### 4. ETICA E DIRITTI – OLTRE I NUMERI

Fine Vita: la cura oltre la malattia	193
Impatto delle disuguaglianze sulla mortalità per tumori in Europa	200
Le sedi di morte dei pazienti oncologici in Italia: analisi della distribuzione e trend temporali	209
Oncologia nelle persone transgender e gender-diverse	218
Il diritto all'oblio due anni dopo	223

### 5. L'ORGANIZZAZIONE DELLE CURE DEL CANCRO E GLI EFFETTI SOCIOECONOMICI

Meccanismi e gestione dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA)	231
La tossicità finanziaria in oncologia	239
La migrazione sanitaria interregionale per intervento chirurgico per tumore maligno della mammella in Italia	245

### APPENDICI

Consiglio Direttivo Nazionale AIOM 2023-2025	257
Consiglio Direttivo AIRTUM	258
Consiglio di Amministrazione Fondazione AIOM 2023-2025	258
Comitato di indirizzo ONS	259
Gruppo Tecnico Nazionale PASSI e PASSI d'Argento	259
Consiglio Direttivo SIAPeC-IAP	260

# PREFAZIONE

Il volume “I numeri del cancro in Italia”, anno dopo anno, si conferma uno strumento indispensabile per comprendere l’evoluzione della malattia oncologica nella nostra Nazione e per orientare le azioni nella sfida alle neoplasie.

I dati mostrano alcuni progressi significativi: il tasso di mortalità oncologica in Italia è inferiore a quello della media dell’Unione Europea e la sopravvivenza a 5 anni per i tumori della mammella, del colon-retto e del polmone è superiore alla media europea e in miglioramento. Altro elemento positivo è l’incremento, fra il 2020 e il 2024, soprattutto nelle Regioni meridionali, della copertura dei programmi di screening per i tumori della mammella, del colon-retto e della cervice uterina.

Tuttavia permangono criticità come l’elevata mobilità sanitaria regionale al Sud per interventi chirurgici per tumore della mammella, con indici di fuga tre volte superiori a quelli del Centro-Nord. Soprattutto dove gli screening sono meno consolidati, vi sono criticità sia in fase di prevenzione che di presa in carico dei pazienti dopo la diagnosi. Le disuguaglianze sociali nell’accesso alla diagnosi precoce e la persistenza di comportamenti a rischio rappresentano sfide urgenti, che richiedono un’azione decisa e coordinata.

La lotta contro il cancro è, per la nostra Nazione, un’assoluta priorità che richiede sostegno alla ricerca, cure sempre più personalizzate, servizi integrati, efficaci e sostenibili. Il Piano Oncologico Nazionale 2023-2027 è una risposta concreta a queste sfide: dall’integrazione dei percorsi assistenziali, al potenziamento della prevenzione, fino allo sviluppo della ricerca.

L’epidemiologia dei tumori sta cambiando e la prevenzione è la leva strategica su cui investire. Promuovere stili di vita sani e incrementare l’adesione ai programmi di screening organizzati sono attività strategiche per ridurre il rischio di sviluppare molti tipi di tumore, consentire una diagnosi precoce e intercettare tempestivamente la malattia.

Abbiamo stanziato risorse per ampliare la fascia di età da sottoporre agli screening del cancro della mammella e del colon retto, che è diventato negli Stati Uniti la seconda causa di morte negli under 50 e che nei giovani si manifesta in modo più aggressivo.

Così come garantiamo fondi per la Rete italiana per lo screening del cancro del polmone che rimane un altro grande big killer e ha come migliore terapia proprio la diagnosi precoce. Il nostro obiettivo è inserire quanto prima anche questo screening nei programmi gratuiti del Servizio sanitario nazionale. Inoltre, con l'aggiornamento dei Livelli Essenziali di Assistenza sarà introdotto un programma di sorveglianza attiva per i tumori ereditari della mammella e dell'ovaio.

In questo contesto, anche il ruolo della ricerca è cruciale per continuare a sviluppare nuove terapie sempre più efficaci e personalizzate. L'attenzione del Ministero della Salute alla ricerca oncologica è concreta attraverso i finanziamenti per la ricerca finalizzata e per le attività degli IRCCS nonché gli investimenti del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza per il potenziamento della ricerca biomedica.

La lotta contro il cancro è un impegno comune in cui è fondamentale il contributo delle Associazioni come dimostra anche questo volume che rappresenta una guida sempre puntuale e preziosa.

**Prof. Orazio Schillaci**

Ministro della Salute



# INTRODUZIONE

Contare, stimare, contestualizzare, prevedere, suggerire strategie di miglioramento, aprire spazi per nuove riflessioni ma poi tornare con i piedi per terra. Questo vuole essere, anche in questo anno 2025, il contributo della nuova edizione dei Numeri del Cancro. Grazie alla storica collaborazione tra AIOM, Fondazione AIOM, AIRTUM, Istituto Superiore di Sanità, Osservatorio Nazionale Screening e SIAPEC. Un successo editoriale come pochi, che negli ultimi anni ha visto scaricare gratuitamente le precedenti edizioni da circa 30.000 lettori ogni anno.

Contare e stimare l'incidenza. Impresa non facile come spiega il capitolo sull'incidenza che ripercorre quanto fatto nel corso degli anni precedenti. Sia chiaro, in Italia grazie al lavoro dei Registri Tumori di AIRTUM siamo messi meglio di tanta parte del resto del mondo, inclusi molti Paesi avanzati; per capirlo basta guardare le pubblicazioni che riportano i grandi studi di epidemiologia descrittiva (recentemente i dati su Lancet del Global Burden of Disease). Ma vorremmo di più; e, soprattutto, siamo preoccupati che alla fine di settembre 2025 non sia ancora compiuto il percorso legislativo per l'attivazione del Registro Tumori nazionale; una "incompiuta" fino a questo momento, con qualche effetto collaterale dannoso sulla funzionalità di alcuni dei Registri regionali.

Abbiamo bisogno di contare e stimare correttamente per poter programmare. Potremmo essere contenti della riflessione che ci porta a dire che in Italia l'incidenza del cancro non stia significativamente aumentando, anche alla luce della diminuzione della popolazione. Potremmo essere contenti dei dati sui pazienti guariti che hanno diritto all'oblio. Ma i dati degli anni scorsi e l'osservazione quotidiana ci dicono che, grazie al progresso terapeutico e al prolungamento del tempo di cura, il carico di lavoro per le strutture sanitarie cresce a dismisura, molto più di quanto crescano la forza lavoro e le strutture ospedaliere. E i campanelli d'allarme per il numero di medici e infermieri del SSN suonano in continuazione, non ultimo per fenomeni che giocano "contro" la tenuta del servizio pubblico. Che, al contrario, riteniamo rappresenti una ricchezza del Paese che va difesa in ogni modo.

E allora abbiamo sempre più bisogno di prevenzione, sia per far diminuire il numero di persone che si ammalano sia per fare le diagnosi, laddove si può, più presto,

quando la probabilità di guarire è altissima e l'impegno terapeutico (per il paziente e per il SSN) è minore. Per questo anche quest'anno parliamo dei fattori di rischio con i dati dell'ISS (mentre ci impegniamo nella lotta al fumo di tabacco), parliamo di vaccinazioni che possono prevenire il cancro, e parliamo di screening, con i dati dell'ONS, anche visti in una prospettiva innovativa di stratificazione per rischio. Prevenzione a tutto tondo, quindi, anche nell'ottica governativa del nuovo *prevention hub* istituito presso il Ministero della Sanità.

Oltre i numeri, siamo ottimisti, e vogliamo esserlo nonostante le difficoltà. Crediamo nella capacità delle Istituzioni di comprendere la necessità di programmare in maniera tempestiva, perché dietro la formalità dei LEA esistono bisogni veri di pazienti veri che richiedono il rispetto dei tempi oltre che della appropriatezza delle prestazioni; il tempo dopo la diagnosi non per tutti è abbastanza e per ancora tanti corre troppo veloce.

Ma l'ottimismo non cancella i problemi. Non cancella il renderci conto che l'impatto finanziario del cancro continua a colpire in Italia, forse anche peggiorando negli ultimi anni. Bisogna "far manutenzione" per tutelare il diritto alla salute e per contenere le diseguità, ancora troppo evidenti. L'ottimismo non ci impedisce di vedere e riportare il grande bisogno che abbiamo di cure palliative da associare a quelle antineoplastiche, non ultimo per evitare che il momento critico del fine vita sia un momento di abbandono oltre che di inevitabile umano dolore. Lo abbiamo discusso a Lecce, nel settembre di quest'anno; ci auguriamo che eventuali ulteriori regole rispettino la dignità e i diritti dei malati di cancro, in maniera equa, e non demandando ad altri le decisioni che vanno condivise in un contesto di alleanza terapeutica.

Buona lettura a tutti.

**Francesco Perrone**  
Presidente AIOM 2023-2025

# PRESENTAZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO

**AIOM**

---

**Francesco Perrone**

Unità Sperimentazioni Cliniche, Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale, Napoli

**Massimo Di Maio**

Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino – AOU Città della Salute e della Scienza, Ospedale Molinette, Torino

**Nicola Silvestris**

SC Oncologia Medica, Istituto Tumori “Giovanni Paolo II” IRCCS, Bari

**Rossana Berardi**

Clinica Oncologica, Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche – Direttrice Scuola di Specializzazione in Oncologia Medica Università Politecnica delle Marche, Ancona

**Laura Arenare**

Unità Sperimentazioni Cliniche, Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale, Napoli

**Paolo A. Ascierto**

Professore Ordinario di Oncologia, Università degli Studi “Federico II” di Napoli – Dipartimento Melanoma, Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative, Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale, Napoli

**Lorenzo Belluomini**

Oncologo medico, Sezione di Biomedicina di Innovazione - Area Oncologica, Dipartimento di Ingegneria per la Medicina di Innovazione (DIMI), Università di Verona e Azienda Ospedaliero-Universitaria Integrata di Verona

**Giordano Beretta**

Dipartimento Onco-ematologico, UO Oncologia Medica, ASL Pescara, Presidio Ospedaliero di Pescara

**Paolo Bossi**

Oncologia Medica, Tumori Testa-Collo e Tumori della Pelle Spinocellulari e Basocellulari, Humanitas Research Hospital IRCCS, Rozzano

**Paolo Bironzo**

Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino

**Sergio Bracarda**

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

**Orazio Caffo**

Centro Oncologico Azienda Sanitaria per i Servizi Provinciali, PO Santa Chiara, Trento

**Sabrina Chiara Cecere**

Unità Operativa Complessa di Oncologia Clinica Sperimentale Uro-Ginecologica, Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale, Napoli

**Alessandro Comandone**

SC Oncologia Medica, ASL Città di Torino

**Bruno Daniele**

UOC Oncologia, Ospedale del Mare, Napoli

**Ferdinando De Vita**

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

**Nicola Fazio**

Divisione di Oncologia Medica Gastrointestinale e Tumori Neuroendocrini, Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano

**Stefania Gori**

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

**Federica Grosso**

SSD Mesotelioma, Melanoma e Tumori Rari, AOU  
Alessandria

**Angioletta Lasagna**

SC Oncologia, Fondazione IRCCS Policlinico San  
Matteo, Pavia

**Francesca Laudato**

Unità Sperimentazioni Cliniche, Istituto  
Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale,  
Napoli

**Alberto Giovanni Leone**

Dipartimento di Oncologia Medica, Fondazione  
IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano

**Laura Locati**

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia  
Medica, Università di Pavia – Oncologia Medica,  
IRCCS Maugeri, Pavia

**Giuseppe Lombardi**

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

**Domenica Lorusso**

Professore Ordinario, Humanitas University  
di Rozzano (MI) – Direttore Unità Operativa di  
Ginecologia Oncologica, Humanitas San Pio X,  
Milano

**Stefano Luminari**

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

**Marco Merlano**

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

**Gianmauro Numico**

Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera S. Croce  
e Carle, Cuneo

**Paolo Pedrazzoli**

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia  
Medica, Università degli Studi Pavia – SC  
Oncologia, Fondazione IRCCS Policlinico San  
Matteo, Pavia

**Filippo Pietrantonio**

Dipartimento di Oncologia Medica, Fondazione  
IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano

**Maria Carmela Piccirillo**

Unità Sperimentazioni Cliniche, Istituto  
Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale,  
Napoli

**Sandro Pignata**

Unità Operativa Complessa di Oncologia  
Clinica Sperimentale Uro-Ginecologica, Istituto  
Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale,  
Napoli

**Carmine Pinto**

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

**Giovanni Rosti**

Oncologia Medica, Fondazione IRCCS Policlinico  
San Matteo, Pavia

**Michel Sales**

Unità Sperimentazioni Cliniche, Istituto  
Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale,  
Napoli

**Francesca Spada**

Divisione di Oncologia Medica Gastrointestinale  
e Tumori Neuroendocrini, Istituto Europeo di  
Oncologia IRCCS, Milano

**Pasquale Stefanelli**

Unità Sperimentazioni Cliniche, Istituto  
Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale,  
Napoli

**Giuseppe Tonini**

Oncologia Medica, Fondazione Policlinico  
Universitario Campus Bio-Medico – Dipartimento  
di Medicina e Chirurgia, Università Campus Bio-  
Medico, Roma

**Angela Toss**

Oncologo Medico, Dipartimento di Scienze  
Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e  
dell'Adulto, Università di Modena e Reggio Emilia,  
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena,  
Modena

**Gaia Varriale**

Unità Sperimentazioni Cliniche, Istituto  
Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale,  
Napoli

**Elena Verzoni**

SSD Oncologia Genitourinaria, Fondazione  
IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

**Vittorina Zagonel**

Oncologo medico, Comitato scientifico AIOM,  
Padova

## AIRTUM

**Fabrizio Stracci**  
Presidente

**Gemma Gatta**  
Vice Presidente

**Silvia Francisci**  
Vice Presidente

**Diego Serraino**  
Tesoriere

**Adele Caldarella**  
Consigliere

**Margherita Ferrante**  
Consigliere

**Mario Fusco**  
Consigliere

**William Mantovani**  
Consigliere

## AIRTUM – Registri Tumori partecipanti, Direttori

Bergamo (**Giuseppe Sanpietro**); Brescia (**Cinzia Gasperotti**); Varese e Como – ATS Insubria (**Maria Gambino**); Cremona e Mantova – ATS Val Padana (**Marco Villa**); Friuli Venezia Giulia (**Luigino Dal Maso**); Genova (**Luca Boni**); Milano-Lodi – ATS Città Metropolitana di Milano (**Antonio Gianpiero Russo**); Monza Brianza e Lecco – ATS Brianza (**Luca Cavalieri D'Oro**); Pavia (**Federica Manzoni**); Piemonte (**Lorenzo Richiardi**); Sondrio – ATS della Montagna (**Anna Clara Fanetti**); Trento (**William Mantovani**); Valle d'Aosta (**Maurizio Castelli**); Varese – ATS Insubria (**Maria Gambino**); Veneto (**Manuel Zorzi**); Lazio (**Paola Michelozzi**); Marche (**Valerio Napolioni**); Toscana (**Adele Caldarella**); Umbria (**Fabrizio Stracci**); Basilicata (**Rocco Galasso**); Benevento (**Annarita Citarella**); Caserta (**Maddalena Merola**); Catania-Messina-Enna (**Margherita Ferrante**); Napoli 1 Centro (**Rosanna Ortolani**); Napoli 2 Nord (**Giancarlo D'Orsi**); Napoli 3 Sud (**Mario Fusco**); Nuoro (**Pasquale Pinna**); Palermo (**Francesco Vitale**); Puglia (**Lucia Bisceglia**); Ragusa-Caltanissetta (**Giuseppe Cascone**); Reggio Calabria (**Santa Valenti Clemente**); Salerno (**Rossella Cavallo**); Sassari - Nord Sardegna (**Daniela Piras**); Siracusa (**Rosario Tumino**); Trapani e Agrigento (**Giuseppa Candela**).

## Fondazione AIOM

### *Presidente*

**Saverio Cinieri**  
U.O.C. Oncologia Medica & Breast Unit, ASL  
Brindisi

### *Vice-Presidente*

**Davide Petruzzelli**  
Presidente La Lampada di Aladino ETS

### *Segretario*

**Marco Maruzzo**  
UOC Oncologia 1, Istituto Oncologico Veneto IOV  
IRCCS, Padova

### *Tesoriere*

**Marcello Tucci**  
S.C. Oncologia, Ospedale Cardinal Massaia, ASL  
AT, Asti

### *Consiglieri*

**Adriana Bonifacino**  
Fondatrice Fondazione IncontraDonna

**Rosanna D'Antona**  
Presidente Europa Donna Italia

**Lorena Incorvaia**  
Oncologia Medica, Università di Palermo

**Giovanni Micallo**  
Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G.  
Pascale, Napoli

**Franco Nolè**  
Oncologia Medica Urogenitale e Cervico Facciale,  
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

## Osservatorio Nazionale Screening

---

**Paola Mantellini, Patrizia Falini,  
Giuseppe Gorini, Francesca Battisti,  
Giulia Maddaleni**

Istituto per lo Studio, la Prevenzione  
e la Rete Oncologica (ISPRO), Regione Toscana

**Manuel Zorzi, Claudio Barbiellini Amidei**  
Registro Tumori del Veneto, Azienda Zero,  
Padova

**Paola Armaroli, Pamela Giubilato,  
Carlo Senore, Livia Giordano**  
Centro Prevenzione Oncologica (CPO), Città  
della Salute e della Scienza, Torino

**Andrea Guida**

Università di Firenze

**Paolo Giorgi Rossi, Francesco Venturelli**  
Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia

**Cinzia Colombo**

Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri

## PASSI e PASSI d'Argento

---

### *Responsabile Scientifico*

**Maria Masocco**

CNaPPS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

### *Componenti*

**Valentina Minardi**

CNaPPS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

**Benedetta Contoli**

CNaPPS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

**Nicoletta Bertozzi**

già Dipartimento di Sanità Pubblica Ausl  
Romagna, Cesena

**Stefano Campostrini**

Dipartimento di Economia, Università Ca'  
Foscari, Venezia

**Giuliano Carrozzi**

Dipartimento di Sanità Pubblica, Ausl Modena

**Marco Cristofori**

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

**Angelo D'Argenzio**

Direzione Sanitaria, Istituto Nazionale Tumori  
IRCCS G. Pascale, Napoli

**Amalia Maria Carmela De Luca**

già Asp Catanzaro, Catanzaro

**Pirous Fateh-Moghadam**

Dipartimento di Prevenzione, Apss di Trento, P.A.  
Trento

**Susanna Lana**

CNaPPS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

**Valentina Possenti**

CNaPPS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

**Mauro Ramigni**

Dipartimento di Prevenzione, Ausl 2 Marca  
Trevigiana, Treviso

**Massimo Oddone Trinito**

già Dipartimento di Prevenzione, Asl Roma 2,  
Roma

**Stefania Vasselli**

Ministero della Salute, Roma

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

## SIAPEC-IAP

---

**Filippo Fraggetta**

Direttore Anatomia Patologica Ospedale "Gravina"  
Caltagirone ASP 3 Catania

**Fiamma Buttitta**

Anatomia patologica, Dipartimento di Scienze  
mediche, orali e biotecnologiche, Università  
degli Studi G. d'Annunzio, Chieti e Pescara

# KEY POINTS

A cura di Massimo Di Maio e Diego Serraino

## Incidenza

In attesa che si rendano disponibili i dati AIRTUM sulle nuove incidenze dei tumori in Italia registrati a partire dal 2018, pare ragionevole supporre che non vi saranno sostanziali differenze quantitative nel 2025 con quanto documentato nel 2024 (erano tra 360.000 e 390.000 i nuovi casi).

Sulla base delle ultime evidenze prodotte da AIRTUM nel 2024, non si può comunque escludere che, nei prossimi anni, il numero assoluto di nuove diagnosi in Italia possa iniziare a diminuire. Una ipotesi supportata, oltre che dalla costante decrescita demografica della popolazione italiana (-0.6% dal 2020 al 2025), anche dalla diminuzione dei tassi di incidenza negli uomini.

## Impatto delle disuguaglianze sulla mortalità per tumori

### RISORSE DEDICATE ALLA LOTTA CONTRO IL CANCRO IN EUROPA

Si stima che nel 2018 tutti i Paesi della UE abbiano speso, in media, per le cure oncologiche tra il 4% e il 7% della spesa sanitaria totale. In Italia nel 2023 esse rappresentavano l'11% della spesa sanitaria. I Paesi del Benelux, Austria, Germania e Francia sono quelli che hanno speso di più, tra i 250 e i 300 euro all'anno per persona. I Paesi Nordici, Irlanda, Malta, Italia, Spagna, Repubblica Ceca e Slovenia hanno speso tra 125 e 200 euro. La spesa più bassa è stata registrata nei Paesi al confine orientale dell'UE, in particolare in Romania (70 euro), dove la spesa per il cancro era di circa 4 volte inferiore a quella del Lussemburgo (294 euro – il Paese con la spesa più alta). Nonostante i Paesi con una spesa più elevata nell'Europa nord-occidentale tendano generalmente a ottenere risultati migliori rispetto ai Paesi a bassa spesa dell'Europa orientale, persistono ampie differenze nei risultati anche tra Paesi con livelli di spesa simili.

### DIFFERENZE GEOGRAFICHE NEI TASSI DI MORTALITÀ PER CANCRO IN EUROPA

Nel 2022 in Europa sono stati 1.292.600 i decessi per tutti i tumori (esclusi i tumori della cute diversi dal melanoma), una cifra corrispondente a quasi un quarto di tutte le morti di quell'anno. I tassi di mortalità variavano in modo sostanziale nei 27 Paesi della UE: da un tasso medio di 264 morti ogni 100.000 abitanti in tutta Europa, al tasso più alto di 331 morti per 100.000 abitanti in Polonia a quello più basso di 209 morti per 100.000 abitanti a Malta – una differenza di circa 1,6 volte tra il tasso di mortalità più alto e quello più basso. In Italia, nello stesso anno sono state stimate 192.000 morti oncologiche, con un tasso di mortalità di 256 decessi per 100.000 abitanti, inferiore del 3,1% rispetto alla media EU27 (equivalente a una stima di 6.800 decessi in meno nel 2022 rispetto alla media EU27). In Italia il tasso di mortalità oncologica femminile nel 2022 era sovrapponibile alla media europea, mentre il tasso di mortalità oncologica maschile nel 2022 era inferiore alla media europea del 6,5%, (equivalente a una stima di 7.000 decessi maschili in meno nel 2022 rispetto alla media EU27).

## Screening

### MAMMELLA

In Italia nel 2024 il valore di estensione è risultato pari al 97%, raggiungendo quindi il target considerato ottimale, superiore al 90%. La copertura da invito è completa nelle Regioni del Nord (103% nel 2024) e del Centro (101%), mentre è lievemente più bassa nella macro-area Sud e Isole (88%). Nell'arco del quinquennio 2020-2024 si è osservata una sostanziale e ottimale stabilità delle macro-aree Nord e Centro e un progressivo aumento del valore nella macro-area Sud e Isole, con un incremento di 45 punti percentuali rispetto al 2020 (88% versus 43%). In sintesi, il miglioramento osservato a livello nazionale è sostanzialmente legato all'avanzamento del programma nelle Regioni meridionali. Nel 2024 la copertura da esami raggiunge il valore target accettabile (50%), ma vi sono sensibili differenze geografiche, con un valore del 62% al Nord, del 51% al Centro e del 34% al Sud e Isole. Nel quinquennio 2020-2024, al Nord si osserva una sostanziale tenuta del valore dell'indicatore nel quinquennio, al Centro un progressivo seppur lieve miglioramento e al Sud e Isole un aumento di 22 punti percentuali.

### COLON-RETTO

Nel 2024 il numero di persone di età compresa tra 50 e 69 anni invitate ad eseguire il test di screening per la ricerca del sangue occulto fecale è stato di 7.984.447 in linea con l'anno precedente pari al 94% di estensione dell'invito alla popolazione avente diritto. Nelle aree del Nord e del Centro l'estensione è pressoché completa (99% sia al Nord che al Centro), nel Sud e nelle Isole il valore si attesta all'85%. Nel quinquennio 2020-2024, le macro-aree Centro e Nord mostrano un miglioramento o comunque una stabile tenuta, mentre consistente è il miglioramento osservato a livello meridionale con un aumento di 42 punti percentuali tra 2021 (43%) e 2024. La copertura da esami si attesta al 33% e per nessuna delle macro-aree si osserva il raggiungimento del target accettabile del 50%, con la macro-area Nord vicina all'obiettivo (46%), mentre Centro (32%) e Sud e Isole (18%) sono decisamente più lontane. Se si osserva l'andamento nel quinquennio 2020-2024 si registrano lievi miglioramenti di circa 2 punti percentuali per Nord e Centro e un aumento di 8 punti percentuali tra 2021 (10%) e 2024 al Sud e Isole.

### SERVICE UTERINA

Nel 2024 sono state invitate ad eseguire lo screening cervicale 4.048.525 persone con un'estensione degli inviti pari al 117,2%. Tutte le tre macro-aree hanno raggiunto un valore ottimale di estensione (123% al Nord, 120% al Centro, 108% al Sud e Isole). Nel periodo 2020-2024, il valore appare stabile da tre anni. La copertura da esami si attesta al 51%, appena sopra al target accettabile, ma analogamente ai precedenti programmi di screening anche in questo caso la variabilità è ampia (Nord 62%, Centro 51%, Sud e Isole 37%). Nel quinquennio 2020-2024 si evidenzia una tendenza al miglioramento per tutte e 3 le macro aree, con un consistente miglioramento al Nord, pari a 21 punti percentuali tra il 2021 (41%) e il 2024, un avanzamento seppur minore al Centro, dal 44% del 2021 al 51% del 2024 e un aumento di 15 punti percentuali al Sud e Isole (22% nel 2021).

### SCREENING MAMMOGRAFICO E COLORETTALE EXTRA LEA

Alcune Regioni (in particolare quelle non in piano di rientro) si sono da tempo impegnate, con proprie risorse, ad estendere le fasce di età a cui proporre i programmi di screening mammografico e coloretale. Le raccomandazioni del Consiglio Europeo prevedono l'allargamento dello screening mammografico dai 45 ai 49 anni e dai 70 ai 74 anni e quello dello screening coloretale dai 70 ai 74 anni. Per lo screening mammografico, l'estensione complessiva nelle 45-49enni è pari al 34%, mentre raggiunge il 51% nella fascia 70-74 anni. L'estensione dello screening coloretale nella fascia 70-74 anni risulta pari al 35%. Relativamente allo screening mammografico, i valori di copertura da esami si attestano al 19% per la fascia 45-49 anni e 32% per la fascia 70-74 anni, mentre per la fascia 70-74 anni dello screening coloretale il valore è risultato pari al 17%.



## Fattori di rischio individuali

### FUMO

Se è vero che negli ultimi anni si riduce la quota di fumatori (di sigaretta tradizionale), è anche vero che va aumentando il numero complessivo di consumatori di prodotti da fumo: i dispositivi elettronici non solo attirano nuove quote di mercato tra i non fumatori (in particolar modo fra i più giovani e le donne) ma tra i fumatori non sembra siano impiegati per abbandonare le sigarette tradizionali, bensì per un uso combinato con esse. Tutto ciò comporta un aumento complessivo della quota di persone esposte agli effetti nocivi del fumo di sigaretta e dei prodotti correlati.

Nel biennio 2023-2024 in Italia il 24% dei 18-69enni fuma e il 17% è un ex-fumatore. Fra i fumatori uno su 5 (21%) consuma più di un pacchetto di sigarette al giorno. L'abitudine tabagica è più frequente fra gli uomini rispetto alle donne (28% vs 20%) ed è fortemente associata allo svantaggio sociale coinvolgendo molto di più le persone con difficoltà economiche (36% vs 21% fra chi dichiara di non averne) o con bassa istruzione (30% fra chi ha la licenza media o 26% fra chi ha al più la licenza elementare vs 18% fra i laureati). Negli ultimi anni la percentuale di fumatori si è comunque ridotta, lentamente ma significativamente, seguendo un trend in discesa che si osservava da almeno trenta anni. Fra il 2008 e il 2024 la quota di fumatori scende complessivamente di 7 punti percentuali, dal 30% al 23%, coinvolgendo tutti ma con modalità e ritmi diversi. Ancora troppo bassa l'attenzione degli operatori al fumo: solo 5 fumatori su 10 riferiscono di aver ricevuto il consiglio di smettere di fumare da un medico o da un operatore sanitario.

Nel biennio 2023-2024 l'uso della sigaretta elettronica (e-cig) coinvolge il 4% degli adulti, ma è più frequente fra i più giovani di 18-24 anni (8% vs 3% fra i 50-69enni). I dati annuali mostrano un lento e modesto aumento dell'uso della e-cig che passa da poco meno del 2% del 2014 a poco più del 4% in 10 anni. Anche l'uso dei dispositivi a tabacco riscaldato coinvolge il 4% dei 18-69enni, con una crescita significativa dallo 0,5% del 2018 al 4,6% nel 2024. I dati sull'utilizzo composito di e-cig, prodotti a tabacco riscaldato e sigarette tradizionali mettono in luce come l'adozione di dispositivi elettronici non sembri rappresentare una scelta verso l'abbandono della sigaretta tradizionale, ma piuttosto l'occasione per mantenere questa cattiva abitudine e fare un uso congiunto dei diversi prodotti. Nel biennio 2023-2024 a fronte di una quota di fumatori pari al 24% fra i 18-69enni, il 19% riferisce un uso esclusivo di sigarette tradizionali e il 5% dichiara sia di fumare sigarette tradizionali sia di utilizzare un dispositivo elettronico (fra e-cig e/o HTP); a questi si aggiunge una quota di persone (4%) che non fuma sigarette tradizionali ma fa uso di dispositivi elettronici (e-cig e/o HTP).

### ALCOL

Sono sempre più numerose le evidenze scientifiche che legano causalmente il consumo di alcol – anche a bassi livelli – all'aumentato rischio di 7 tipi di tumore (i.e., mammella nelle donne; fegato; cavo-orale; laringe; faringe; esofago; colon-retto). Nel biennio 2023-2024, in Italia meno della metà degli adulti di età compresa tra i 18 e i 69 anni (42%) dichiara di non consumare bevande alcoliche, ma 1 persona su 6 (18%) ne fa un consumo definito a "maggior rischio" per la salute, per quantità e/o modalità di assunzione: il 9% per consumi episodici eccessivi, binge drinking, il 10% per consumo alcolico esclusivamente/prevalentemente fuori pasto e il 2% per un consumo abituale elevato. L'attenzione degli operatori sanitari al problema dell'eccessivo consumo di alcol appare ancora troppo bassa: nel biennio 2023-2024, riferiscono di aver ricevuto il consiglio di bere meno appena il 7% dei consumatori 18-69enni a "maggior rischio".

## ATTIVITÀ FISICA

Secondo i livelli di attività fisica attualmente raccomandati dall'OMS, nel biennio 2023-2024 il 49% della popolazione adulta in Italia può essere classificata come "fisicamente attiva" il 24% "parzialmente attiva" ma il 27% è completamente "sedentaria". La sedentarietà è più frequente fra le donne (31% vs 23% fra gli uomini), aumenta con l'età (23% fra 18-34enni vs 31% fra i 50-69enni), disegna un chiaro gradiente geografico a sfavore delle Regioni del Meridione (39% vs 24% nel Centro e 16% nel Nord) e un gradiente sociale a svantaggio delle persone con maggiori difficoltà economiche (fra le quali raggiunge il 41% vs 23% fra chi non riferisce difficoltà economiche) o basso livello di istruzione (47% fra chi ha al più la licenza elementare vs 24% fra i laureati). Dopo più di dieci anni di incremento costante e significativo, il trend della sedentarietà cambia direzione dopo il 2020 mostrando una progressiva e continua riduzione di oltre 5 punti percentuali in soli 4 anni (dal 32% del 2020 a meno del 27% nel 2024). Troppo bassa, comunque, appare l'attenzione degli operatori sanitari al problema della scarsa attività fisica, anche nei confronti di persone in eccesso ponderale o con patologie croniche. Su 10 intervistati 3 riferiscono di aver ricevuto il consiglio, dal medico o da un operatore sanitario, di fare regolare attività fisica.

## ECESSO PONDERALE

Nel biennio 2023-2024, si stima che il 43% degli adulti sia in eccesso ponderale: 33% in sovrappeso ( $25 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ ) e 10% obeso ( $\text{BMI} \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$ ). L'essere in eccesso ponderale fra gli adulti è una caratteristica più frequente al crescere dell'età (coinvolge il 27% dei 18-34enni, il 42% dei 34-49enni e raggiunge il 53% dei 50-69enni), è più frequente fra gli uomini (52%) rispetto alle donne (34%), fra le persone socialmente più svantaggiate per difficoltà economiche (51% fra le persone che riferiscono di avere molte difficoltà economiche ad arrivare alla fine del mese e 31% fra chi non ha problemi economici) o per bassa istruzione (pari al 62% fra le persone con al più la licenza elementare e 33% fra i laureati). Il gradiente geografico è a sfavore del Sud Italia e in alcune Regioni del Sud circa la metà della popolazione residente risulta in eccesso ponderale.

## CONSUMO DI FRUTTA E VERDURA

Nel biennio 2023-2024 in Italia, il 51% dei 18-69enni consuma 1-2 porzioni di frutta o verdura al giorno, il 38% consuma 3-4 porzioni, mentre solo il 7% ne consuma la quantità raccomandata dalle linee guida (five a day). Una piccola quota di persone (3%), dichiara di non consumare né frutta né verdura.

Se l'adesione al five a day resta un'abitudine di pochi, i dati mostrano tuttavia che quasi la metà della popolazione (46%) consuma almeno 3 porzioni di frutta o verdura al giorno. Le caratteristiche di chi ha comunque questa buona abitudine, sono significativamente associate al genere femminile (51% vs 40%), all'età (49% fra 50-69enni, 44% fra 35-49enni, 41% fra i 18-34enni), al vantaggio socioeconomico per risorse finanziarie o livello di istruzione (48% fra chi non dichiara difficoltà economiche vs 40% di chi ne riferisce molte; 52% fra i laureati vs 40% fra chi ha al più la licenza elementare), e alla residenza nelle Regioni centro-settentrionali (50% nel Centro e 47% nel Nord vs 41% nel Meridione). Tra il 2008 al 2024 si osserva una tendenza alla riduzione della quota di persone che consumano almeno 3 porzioni di frutta/verdura al giorno, soprattutto negli ultimi anni.

# 1 I NUMERI



# Epidemiologia

## Andamento nelle proiezioni dei nuovi tumori in Italia dal 2011 al 2025

Diego Serraino\*, Alleanza Contro il Cancro – Roma

\*Membro del Consiglio Direttivo di AIRTUM – [serraino@alleanzacontroilcancro.it](mailto:serraino@alleanzacontroilcancro.it)

Dal 2013, grazie alla collaborazione con la Associazione Italiana dei Registri Tumori – AIRTUM – i volumi della collana “*I Numeri del Cancro in Italia*” hanno fornito stime e proiezioni aggiornate sul numero di nuovi casi di tumori. La tempestività dei dati sulla diffusione dei tumori a livello di popolazione, incluse le proiezioni sugli andamenti a breve e medio termine, ha rappresentato, e continua a rappresentare, uno strumento di notevole utilità per diffondere e divulgare la dimensione epidemiologica dei tumori in Italia. Tali dati, inoltre, contribuiscono a fornire misure dell’impatto dei tumori sulla sanità pubblica (e.g., impatto sulla sopravvivenza e mortalità) utili per la programmazione sanitaria, inclusi gli interventi di prevenzione primaria e secondaria.

Come si può vedere dalla Tabella 1, nel periodo pre-COVID-19 il numero stimato di nuovi casi annui di tumori variava tra 360.000 nel 2011 e 377.000 nel 2020 – un aumento dello 0,5% medio annuo dovuto in larga parte all’invecchiamento della popolazione. Nel 2021, per le criticità prodotte dalla pandemia sui Sistemi Sanitari – inclusi i meccanismi di raccolta dati utilizzati dai Registri Tumori – non sono state presentate stime sulle nuove incidenze di tumori in Italia. Nelle edizioni 2022 e 2023 dei “*Numeri del Cancro in Italia*”, per ovviare, almeno parzialmente, al vuoto informativo causato dalla pandemia sono state presentate le proiezioni di lungo periodo (fino al 2040) prodotte dalla Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC). In sintesi, assumendo un aumento costante annuale dell’1,3% negli uomini e dello 0,6% nelle donne, la IARC aveva proiettato 391.000 nuovi casi nel 2022 e 395.000 nuovi casi nel 2023. Una assunzione che, applicata per tutti i Paesi del mondo, presenta notevoli limiti metodologici. Questi sono attribuibili, da una parte, al lungo periodo usato per le proiezioni (2020-2040); dall’altra, all’uso combinato dei dati di mortalità per la stima di incidenza<sup>1</sup>.

AIRTUM ha potuto direttamente contribuire alla realizzazione del volume “*I Numeri del Cancro in Italia, 2024*”, grazie alla ripresa a pieno regime della attività dei

Registri Tumori di popolazione. A tal fine, sono stati analizzati i dati relativi all'ultimo quinquennio di incidenza registrata – dal 2013 al 2017. In tale periodo sono stati 44.459.587 gli abitanti monitorati (pari a circa l'80% della popolazione italiana) e 1.648.162 nuovi casi di tumore diagnosticati in 234.413.586 anni persona di osservazione<sup>2</sup>. Incertezze legate alla differenza con le stime prodotte dalla IARC (circa 20.000 casi annui in meno per AIRTUM), unite all'imprevedibile impatto della pandemia da COVID-19 hanno prudenzialmente suggerito di utilizzare due assunzioni per le proiezioni dei nuovi casi di tumore in Italia per l'anno 2024. Con la prima, si è ipotizzato che l'andamento dei tassi nel periodo 2018-2024 (cioè gli anni successivi al 2013-2017 in cui sono stati raccolti i dati di incidenza) proseguisse con una funzione lineare nei cambiamenti sede-area-sesso specifica sulla base di quanto osservato nel 2013-2017. Nella seconda assunzione, meno dinamica, i tassi di incidenza nel periodo 2018-2024 sono stati assunti invariati rispetto ai tassi medi del periodo 2013-2017. Tali tassi medi sede-sesso-età specifici sono stati quindi proiettati sulla corrispondente popolazione generale italiana del 2024. Come sottolineato, l'uso statistico delle due assunzioni ha tenuto conto delle indeterminanze della evoluzione dal 2018 al 2024 degli andamenti di molti tipi di tumore per l'incerto impatto della pandemia da COVID-19, delle possibili eterogeneità di adesione ai programmi di screening organizzati e della diversa partecipazione agli screening opportunistici.

Come si può vedere sempre dalla Tabella 1, le stime AIRTUM per il 2024 dei nuovi casi di tumore in Italia ipotizzano (insieme ad un aumento di 13.000 casi rispetto al 2020) per la prima volta una potenziale diminuzione del numero dei nuovi tumori (da 377.000 a 360.000 in base alla prima assunzione statistica). Osservando nel dettaglio le proiezioni in base al sesso si può notare che la maggiore incertezza riguarda il numero

**TABELLA 1.** Evoluzione delle stime dei nuovi casi di tumore in Italia dal 2011 al 2024 come pubblicate sui relativi volumi dei “Numeri del Cancro in Italia” dal 2013 al 2024.

ANNO	Stima nuovi casi Numero – Fonte
2011	360.000 – AIRTUM
2012	364.000 – AIRTUM
2013	366.000 – AIRTUM
2014	366.000 – AIRTUM
2015	363.000 – AIRTUM
2016	365.000 – AIRTUM
2017	369.000 – AIRTUM
2018	372.000 – AIRTUM
2019	371.000 – AIRTUM
2020	377.000 – AIRTUM
2021	Dato non disponibile
2022	391.000 – IARC
2023	395.000 – IARC
2024	360.000/390.000 – AIRTUM

	Anno 2020	Anno 2024	
	Numero nuovi tumori	Assunzione numero 1 Numero nuovi tumori	Assunzione numero 2 Numero nuovi tumori
<b>Uomini</b>	195.000	182.000	215.000
<b>Donne</b>	182.000	178.000	176.000
<b>Totale</b>	<b>377.000</b>	<b>360.000</b>	<b>391.000</b>

**TABELLA 2. Stime AIRTUM dei nuovi tumori in Italia nel 2020 e nel 2024 in base a sesso e assunzione statistica.**

Fonte: "Numeri del Cancro in Italia, 2020"<sup>3</sup>; "Numeri del Cancro in Italia, 2024"<sup>2</sup>, rispettivamente.

di nuovi tumori negli uomini (Tab. 2). Mentre il numero di nuovi tumori nelle donne era, nel 2024 rispetto al 2020, costantemente in diminuzione di 4.000 (assunzione numero 1) o di 6.000 unità (assunzione numero 2), quello degli uomini presentava due scenari totalmente diversi: una diminuzione di 13.000 casi in base all'assunzione 1 (da 195.000 nel 2020 a 182.000 nel 2024), o un aumento di 20.000 casi in base all'assunzione 2 (da 195.000 a 215.000).

Negli uomini, tale differenza era quasi totalmente attribuibile a incertezze relative alle proiezioni, per il 2024, per i tumori del polmone (da 27.000 a 32.000 casi), del colon-retto (da 23.000 a 28.000 casi), della vescica (da 23.000 a 25.000 casi), e della prostata (da 31.000 a 40.000 casi). Tali incertezze riflettono condizioni note: la diminuzione negli uomini della incidenza per il tumore del polmone (e in parte della vescica) come conseguenza della diminuita prevalenza del fumo di sigaretta tra gli uomini; la diminuzione della incidenza dei tumori del colon-retto e della prostata associata a variazioni nella adesione agli screening (organizzati o spontanei).

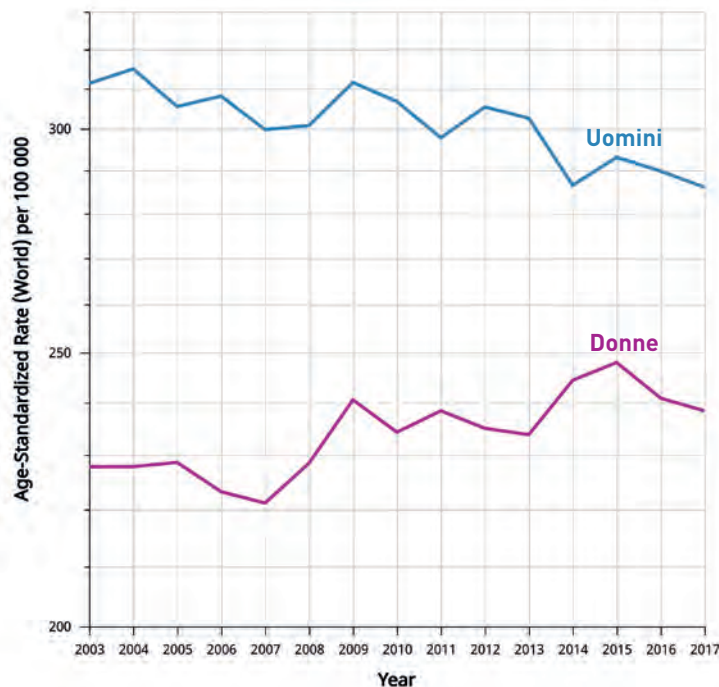
### I tumori nel 2025 in Italia

In attesa che si rendano disponibili i dati AIRTUM sulle nuove incidenze dei tumori in Italia registrati a partire dal 2018, pare ragionevole supporre che non vi saranno sostanziali differenze quantitative nel 2025 con quanto documentato nel 2024 (erano tra 360.000 e 390.000 i nuovi casi). Sulla base delle ultime evidenze prodotte da AIRTUM nel 2024, non si può comunque escludere che, nei prossimi anni, il numero assoluto di nuove diagnosi in Italia possa iniziare a diminuire. Una ipotesi supportata, oltre che dalla costante decrescita demografica della popolazione italiana (-0,6% dal 2020 al 2025), anche dalla diminuzione dei tassi di incidenza negli uomini. Secondo la IARC, per tutti i tumori (esclusi pelle non melanoma), il tasso di incidenza standardizzato negli uomini è diminuito del 10,1% dal 2004 al 2017, passando da 315 a 286 casi/100.000 abitanti, rispettivamente (Fig. 1). Al contrario, tra le donne tale tasso è aumentato del 4,4%, passando da 228 a 238 casi/100.000 abitanti, rispettivamente (Fig. 1). Una sostanziale differenza nell'andamento dei tassi di incidenza dei tumori tra uomini e donne era già stata documentata, in Italia, da AIRTUM per il periodo 2008-2016. Mentre negli uomini è stata registrata, in quel periodo, una diminuzione percentuale media dell'incidenza variabile da -1,9% (tra gli uomini di 50-69 anni di età)

**Age-standardized rate (World) per 100 000, incidence, males and females**

All sites excl. non-melanoma skin cancer

Italy\*



\*Subnational data

Lines are smoothed by the LOESS regression algorithm (bandwidth: 0.25) – Rates are shown on a semi-log scale

Cancer over time | IARC

<https://gco.iarc.who.int/overtime>

Data version: Version 2.1

© All Rights Reserved 2025

**FIGURA 1.** Andamento dei tassi di incidenza di tutti i tumori (esclusi i tumori della cute diversi dal melanoma) in uomini e donne in Italia dal 2003 al 2017 (Fonte IARC)<sup>1</sup>.

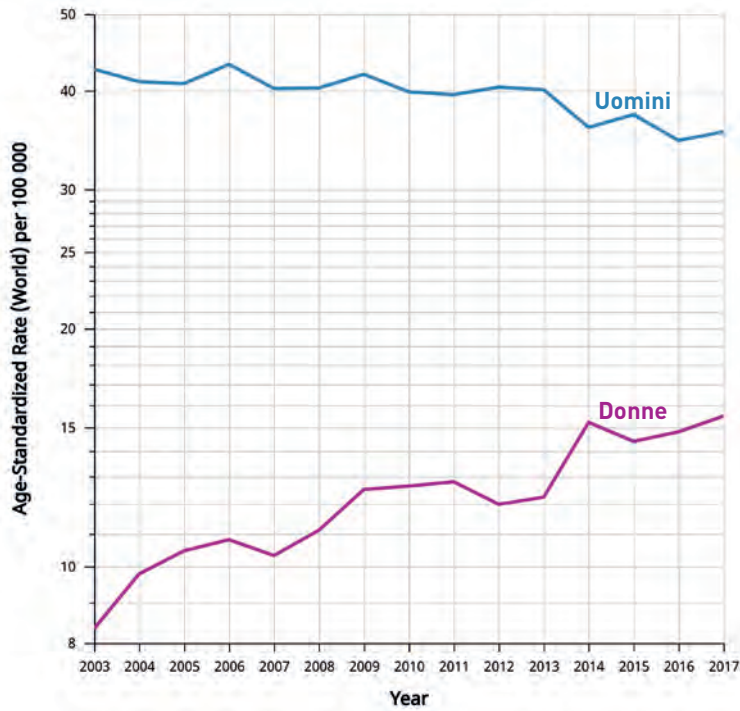
a -1,4% (uomini di 70 o più anni), nelle donne era emerso un aumento medio annuale dell'1,3%<sup>4</sup>. Un esempio particolarmente rappresentativo dei diversi andamenti temporali, in Italia, dei tassi di incidenza negli uomini e nelle donne è offerto dal tumore del polmone. Negli uomini, tra il 2003 e il 2017 l'incidenza del tumore del polmone è diminuita del 16,7% (-1,2% in media ogni anno), mentre tra le donne è aumentata del 84,3% (+6,0% in media ogni anno) (Fig. 2).

## Conclusioni

Solo i dati aggiornati raccolti dai Registri Tumori italiani su base di popolazione facenti parte alla rete AIRTUM potranno fornire ulteriore evidenza di un eventuale rallentamento della crescita della diffusione dei tumori in Italia, almeno negli uomini. I dati qui riassunti documentano sin d'ora, però, le grandi differenze dell'impatto dei tumori tra gli uomini e le donne italiane e indicano ulteriormente la necessità di investire sulla prevenzione primaria dei tumori – come ben dimostrato dalla netta diminuzione dei tumori polmonari negli uomini.



### Age-standardized rate (World) per 100 000, incidence, males and females Lung Italy\*



\*Subnational data  
Lines are smoothed by the LOESS regression algorithm (bandwidth: 0.25) – Rates are shown on a semi-log scale

Cancer over time | IARC  
<https://gco.iarc.who.int/overtime>

Data version: Version 2.1

© All Rights Reserved 2025

**FIGURA 2.** Andamento dei tassi di incidenza del tumore del polmone in uomini e donne: Italia, 2003-2017 (Fonte IARC)<sup>1</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cancer Over time | IARC - <https://gco.iarc.who.int>. Data version: Version 2.1 /2025
2. I Numeri del Cancro in Italia, 2024. Pagine 15-21, Intermedia Editore, Roma, 2024
3. I Numeri del Cancro in Italia, 2020. Pagine 11-15, Intermedia Editore, Roma, 2020
4. I Numeri del Cancro in Italia, 2020. Pagine 15-17, Intermedia Editore, Roma, 2020



# I tumori rari

## I tumori rari e il contributo di EURO CARE

---

Gemma Gatta

Fondazione IRCSS Istituto Nazionale dei Tumori, Unità di Epidemiologia Valutativa, Milano

Membro del Consiglio Direttivo di AIRTUM

Sino ad alcuni anni fa non esisteva una definizione concordata a livello internazionale di tumore raro, i tumori rari sottostavano alla definizione di malattia rara.

Nel 2010, il progetto RARECARE – Surveillance of Rare Cancers in Europe, finanziato dalla CE, ha proposto una definizione di rarità per i tumori e un elenco di tumori rari. Una stima dell'impatto nella popolazione poteva essere fatta solo grazie a un grande data base di Registri Tumori di popolazione, come quella del progetto EURO CARE che alla fine del secolo scorso descriveva la sopravvivenza a livello europeo.

I tumori rari sono malattie rare con una particolarità che li differenzia dalle altre malattie rare e quindi usare come indicatore di frequenza l'incidenza invece che la prevalenza sembrava più in armonia con il decorso clinico subacuto della maggior parte dei tumori rari; mentre la maggior parte delle malattie rare non neoplastiche ha un decorso cronico, e per questo la prevalenza può essere la misura preferita. La storia naturale di un tumore presenta eventi che si caratterizzano per accadere una volta: ci sarà un intervento chirurgico potenzialmente eradicante, una radioterapia locale, una prima chemioterapia, e ognuna di queste avrà luogo in un intervallo di tempo definito. Pertanto, la quantità totale di risorse mobilitate dai tumori è proporzionale al tasso annuo di nuove diagnosi (incidenza) e non al numero totale di persone con precedente diagnosi di cancro (prevalenza), con malattia in corso o guarite. L'incidenza, che riflette il numero annuo di nuovi casi che si verificano in una popolazione, rappresenta l'indicatore migliore per descrivere il peso rappresentato da un tumore.

Un consenso internazionale costituito da oncologi, chirurghi, anatomopatologi, epidemiologi, genetisti della faculty di ESMO, approvò una lista di entità tumorali con valore clinico e di queste circa 300 entità venne calcolata l'incidenza. L'esame di esse permise di raggiungere l'accordo su circa 200 neoplasie che costituiscono la lista delle neoplasie rare. La soglia per la definizione di rarità, in questo caso, usa un limite di <6 casi per 100.000/anno che si applica a una lista di neoplasie definite combinando la

sede anatomica con la morfologia istopatologica, utilizzando la classificazione internazionale specifica per l'oncologia che è l'ICD-O e che codifica sia la topografia che la morfologia. La proposta venne poi adottata a livello internazionale, non solo in Europa ma anche in Paesi extraeuropei come Australia, Asia, Stati Uniti, Giappone, Brasile, e con proporzioni di casi che andavano tra 24% in Taiwan, il 20% in USA a 15% in Giappone. In Europa i tumori rari sono il 24% di tutti i tumori maligni. In India e altri Paesi dell'Asia (Buthan, SriLanka, Nepal) l'incidenza dei tumori è bassa e la proporzione di rari secondo la definizione europea risultava del 40,50%. In queste aree infatti i tumori di prostata, colon e utero risultavano rari e per questi Paesi si propose una soglia più bassa.

Il primo lavoro scientifico che emerse dal progetto europeo concludeva che tutti insieme i tumori rari costituiscono una fetta importante delle neoplasie, circa 200 diverse entità con un particolare valore clinico; la stragrande maggioranza di esse, infatti, sono difficilmente diagnosticabili, richiedono spesso una *second opinion*, il trattamento è poco studiato per difficoltà a condurre studi clinici randomizzati e richiedono la centralizzazione per la diagnosi e il trattamento o di essere curati all'interno di una Rete riconosciuta. In Europa, inoltre emergeva che questi tumori presentavano peculiarità importanti: la maggior parte delle entità tumorali identificate nella lista erano estremamente rare, si trattava di tumori eccezionali cioè con un'incidenza inferiore a 0,5 nuove diagnosi per 100.000/anno e che queste entità tutte insieme contribuivano annualmente con pochissimi casi. Questo è rilevante per la conduzione di studi clinici tradizionali e per questo l'adozione di metodologie alternative si riteneva e ritiene opportuna. L'incidenza per età dei tumori rari era superiore a quella dei tumori frequenti nelle classi più giovani (<30 anni). La sopravvivenza a 1,3 e 5 anni era sempre significativamente inferiore per i tumori rari rispetto ai tumori frequenti. La sopravvivenza a 5 anni era simile nei giovani tra le due categorie, la differenza cresceva con l'aumentare dell'età. Studi successivi, sempre basati sul grande data base europeo che andava aggiornandosi nel corso dei progetti europei, riportava un miglioramento nel tempo della sopravvivenza, significativo per parecchi tumori rari per cui i trattamenti mostravano progressi o la diagnosi era anticipata e la capacità di fare diagnosi migliorava nel tempo. Anche l'incidenza aumentava in alcuni tumori come quello alla tiroide, il tumore a grandi cellule del polmone, i tumori neuroendocrini, il GIST e i tumori *HPV related*. Lo studio del livello di centralizzazione per il trattamento di questi tumori, realizzato per la prima volta a livello di popolazione, in 7 Paesi europei denunciava che la centralizzazione era ancora inadeguata per moltissimi tumori rari, in particolare, per tumori di testa collo, di ovaio e sarcomi.

L'analisi più recente affronta i tumori solidi rari dell'adulto e individua molti tumori rari con sopravvivenze al 2013 decisamente più ottimistiche; per alcuni di essi esistono trattamenti standardizzati e una più decisa centralizzazione come per melanoma uveale, i tumori germinali, del pene, del testicolo, dell'ano, della tiroide che mostrano sopravvivenze a 5 anni superiori a 80%. La sopravvivenza rimane bassa, a 5 anni <30%, per i tumori di ipofaringe, piccolo intestino, cistifellea e dotti extraepatici, trachea, encefalo, sarcoma uterino, melanoma extra cutaneo, mesotelioma. Inoltre, il progresso è minimo anche per tumori a sopravvivenza modesta come sarcomi, neuroendocrini ed epiteliali di testa collo.

In Italia, la situazione descritta in una monografia di AIRTUM, confermava una quota tra le più alte di tumore raro, il 25% dei tumori, 1 paziente su 4 affetto da tumore raro. Di tutti i tumori maligni, il 7% era costituito da malattie ematologiche e il 18% da tumori solidi. Di tutti i tumori rari, i tumori epiteliali rari dell'apparato digerente erano i più comuni (23%), seguiti dai tumori epiteliali della testa e del collo e dai tumori rari dell'apparato genitale femminile (17%), dai tumori degli organi endocrini (13% incluso il carcinoma della tiroide), dai sarcomi (8%), dai tumori del sistema nervoso centrale e dai tumori epiteliali rari toracici (5%). I restanti (tumori genitali maschili rari, tumori dell'occhio, tumori neuroendocrini, tumori embrionali, tumori cutanei rari, melanoma maligno delle mucose) rappresentavano ciascuno <4% di tutti i tumori solidi rari. In Italia, i tumori della tiroide, il carcinoma epatico, il linfoma diffuso a grandi cellule B, il carcinoma squamoso della laringe e il mieloma multiplo non sono rari poiché hanno una incidenza superiore alla soglia di 6/100.000/anno.

La differenza di incidenza tra popolazioni è dovuta alla diversa distribuzione dei fattori di rischio (ambientali, legati allo stile di vita, occupazionali e genetici), all'eterogenea intensità dell'attività diagnostica, e anche alla diversa capacità diagnostica. Il consumo di alcol e il fumo, la prevalenza dell'HCV e la pressione diagnostica spiegano gli elevati tassi di incidenza di tumori della laringe, della tiroide e del fegato, rari a livello europeo ma non così rari in Italia. In Italia la prevalenza delle persone affette da tumore raro, cioè guarite e con un tumore diagnosticato anni prima, o con malattia in atto, è di circa 900.000, secondo una stima che si riferiva alla popolazione italiana del 2010. L'incidenza non è aumentata molto, ma la popolazione anziana lo è e la stima andrebbe aggiornata, è prevedibile dunque che sia un poco più alta. L'aggiornamento europeo riportava un lieve aumento sia dell'incidenza che della sopravvivenza.

La Tabella 3 confronta la sopravvivenza a 5 anni tra Italia con la media europea per tutti i tumori rari solidi dell'adulto. Si tratta di un confronto tra Registri Tumori di popolazione italiani, tutti insieme con quelli europei, è un risultato del progetto europeo per il periodo 2010-14. L'Italia nella grande maggioranza ha sopravvivenze simili o superiori all'Europa.

In Italia, come osservato per la popolazione europea, i tumori rari hanno una sopravvivenza inferiore rispetto a quella dei tumori comuni, la differenza con questi ultimi è minima a 1 anno dalla diagnosi e diventa più importante e significativa dopo 5 anni suggerendo che i trattamenti per i tumori rari siano meno efficaci di quelli per i tumori comuni. Tuttavia, già a 1 e 3 anni, tra rari e comuni, è evidente una differenza, indicando che anche lo stadio alla diagnosi contribuisce alla prognosi peggiore dei tumori rari. La maggior parte dei tumori nei bambini e nei giovani adulti sono rari e solitamente di tipo embrionale o ematologico, per questi sono disponibili trattamenti efficaci e le disparità sono ridotte o assenti. Nei pazienti più anziani, al contrario, la maggior parte dei tumori rari sono forme epiteliali rare, per le quali le terapie non sono efficaci quanto quelle per i tumori pediatrici. Negli ultimi decenni e per questi ultimi, i progressi nel trattamento, derivanti da studi clinici e dalla forte centralizzazione, hanno notevolmente migliorato la prognosi di molti tumori infantili. Tuttavia, lo straordinario successo di imatinib in due tumori rari – la leucemia mieloide cronica e il tumore stromale gastrointestinale (GIST) – ha dato un impulso al campo delle

terapie a bersaglio molecolare e ha permesso il controllo di queste due neoplasie un tempo fatali.

Secondo l'ultimo studio europeo di EU-ROCCARE, i tumori rari solidi dell'adulto non hanno ottenuto miglioramenti significativi nella prognosi. Affrontare i bisogni disattesi richiederà un'azione decisa, a partire dagli investimenti nell'assistenza sanitaria e nell'organizzazione sanitaria per integrare le European Reference Network con le reti di centri nazionali di esperti, consentendo così una diagnosi e un accesso alle terapie più rapidi.

In Europa è in corso un ampio movimento sui tumori rari (JARC, ERN, JAs.). In futuro, i dati forniti dai Registri Tumori di popolazione saranno cruciali per valutare se i cambiamenti nelle politiche di gestione avranno l'effetto desiderato di migliorare la sopravvivenza dei tumori rari in Europa.

Questi dati supportano la necessità di mantenere queste patologie in cima all'agenda politica dell'UE e degli Stati membri negli anni a venire, per ridurre al minimo il rischio che i pazienti affetti da tumore raro possano essere discriminati semplicemente a causa della rarità della malattia. La Rete nazionale dei Tumori rari del nostro Paese andrebbe definitivamente riconosciuta e avviata.

**TABELLA 3.** Sopravvivenza a cinque anni nei tumori solidi rari, Italia e Europa, Trama A et al.

<b>H&amp;N</b>
Epithelial Tumours of Nasal Cavity And Sinuses
Epithelial Tumours of Nasopharynx
Epithelial Tumours of Major Salivary Glands And Salivary-Gland Type Tumours
Epithelial Tumours of Hypopharynx And Larynx
Epithelial Tumours of Oropharynx
Epithelial Tumours of Oral Cavity And Lip
<b>DIGESTIVE</b>
Epithelial tumours of small intestine
Epithelial tumours of anal canal
Epithelial tumours of gallbladder and extrahepatic biliary tract
<b>THORACIC</b>
Epithelial tumours of trachea
Epithelial tumours of thymus
Malignant mesothelioma
<b>FEMALE GENITAL</b>
Non epithelial tumours of ovary
Epithelial tumours of vulva and vagina
Trophoblastic tumours of placenta
<b>MALE GENITAL AND UROGENITAL</b>
Testicular and paratesticular cancers
Epithelial tumours of penis
Epithelial tumours of pelvis and ureter
Epithelial tumours of urethra
Extragenital germ cell tumours
<b>SKIN CANCER</b>
Malignant melanoma of mucosa and extracutaneous
Malignant melanoma of eye
Adnexal carcinomas of skin
Kaposi's sarcoma
<b>SARCOMAS</b>
Soft tissue sarcoma
Bone sarcoma
Gastrointestinal stromal sarcoma
<b>NEUROENDOCRINE NEOPLASMS (NEN)</b>
NEN gep
NEN lung
NEN other sites
<b>ENDOCRINE</b>
Carcinomas of thyroid gland
Carcinomas of parathyroid gland
Carcinomas of adrenal cortex
Carcinomas of pituitary gland
<b>CENTRAL NERVOUS SYSTEM</b>
Tumours of central nervous system
Embryonal tumours of central nervous system

ITALY					EUROPE				
number of cases	5-year relative survival	95% IC			number of cases	5-year relative survival	95% IC		
		lower	upper				lower	upper	
16084	60,74%	59,83%	61,63%		193634	54,11%	53,86%	54,37%	
430	56,79%	51%	62,16%		5460	51,14%	49,57%	52,69%	
802	57,72%	53,93%	61,32%		5267	52,09%	50,61%	53,54%	
1489	64,79%	61,76%	67,65%		15804	64,83%	63,93%	65,71%	
6688	65,26%	63,85%	66,63%		68032	52,69%	52,26%	53,12%	
2359	46,45%	44,19%	48,67%		44395	47,7%	47,19%	48,22%	
4121	59,82%	57,94%	61,6%		54434	57,02%	56,52%	57,5%	
8,84	22,06%	21,09%	23,04%		71347	26,76%	26,39%	27,12%	
883	27,48%	24,31%	30,73%		9,14	27,81%	26,79%	28,83%	
1,48	58,83%	55,79%	61,73%		14923	61,9%	60,97%	62,81%	
6479	13,02%	12,12%	13,95%		47646	15,14%	14,78%	15,51%	
3,28	15,33%	14,05%	16,66%		26362	12,12%	11,7%	12,55%	
109	28,8%	19,16%	39,16%		899	26,36%	23,13%	29,69%	
374	72,22%	66,61%	77,05%		2328	68,03%	65,8%	70,15%	
2801	7,19%	6,24%	8,22%		23169	5,87%	5,55%	6,21%	
1992	56,4%	53,71%	59%		25594	62,61%	61,87%	63,33%	
148	86,36%	78,27%	91,6%		2,5	84,69%	83%	86,23%	
1819	53,82%	50,99%	56,56%		22849	59,63%	58,83%	60,42%	
25	70,55%	47,75%	84,82%		285	92,87%	89,1%	95,37%	
5487	80,7%	79,38%	81,94%		67587	77,33%	76,96%	77,7%	
2,93	96,3%	95,39%	97,04%		37607	95,75%	95,5%	95,99%	
662	70,67%	65,84%	74,94%		8299	70,2%	68,87%	71,49%	
1709	58,34%	55,41%	61,15%		19135	46,03%	45,18%	46,87%	
113	60,75%	48,9%	70,66%		1554	45,28%	42,27%	48,24%	
79	64,75%	51,9%	74,97%		1052	68,17%	65,09%	71,04%	
1728	73,57%	70,66%	76,24%		12617	66,13%	65,12%	67,12%	
162	24,14%	17,1%	31,86%		1908	21,78%	19,74%	23,89%	
425	70,1%	64,79%	74,78%		7431	70,98%	69,7%	72,23%	
14	88,7%	32,61%	98,73%		117	77,94%	65,48%	86,36%	
1128	81,99%	78,2%	85,19%		3127	81,16%	79,16%	82,98%	
6493	63,18%	61,81%	64,52%		64648	60,2%	59,77%	60,64%	
5099	61,2%	59,64%	62,73%		49917	57,33%	56,83%	57,83%	
687	65,31%	61,15%	69,13%		8013	61,28%	60,1%	62,45%	
710	74,12%	69,93%	77,83%		6719	79,34%	78,03%	80,59%	
4048	65,74%	64%	67,42%		47982	59,64%	59,15%	60,13%	
2144	64,7%	62,28%	67%		26898	63,22%	62,56%	63,87%	
573	88,47%	84,61%	1		5739	84,43%	83,23%	85,55%	
1338	57,17%	54,06%	60,16%		15502	42,88%	42,02%	43,75%	
15688	96,41%	95,97%	96,8%		81496	92,52%	92,29%	92,75%	
15408	97,24%	96,82%	97,6%		78,69	94,12%	93,89%	94,33%	
40	80,79%	59,26%	91,67%		319	85,32%	79,45%	89,63%	
231	41,01%	33,95%	47,92%		2173	37,51%	35,28%	39,73%	
15	62,95%	22,85%	86,49%		380	71,71%	65,63%	76,91%	
7,57	16,27%	15,4%	17,17%		79996	19,51%	19,22%	19,8%	
7493	15,83%	14,97%	16,72%		79222	19,18%	18,89%	19,47%	
79	56,09%	44,11%	66,47%		786	52,99%	49,3%	56,53%	

## BIBLIOGRAFIA

- Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, Siesling S, Dei Tos AP, Kunkler I, Otter R, Licitra L, Mallone S, Tavilla A, Trama A, Capocaccia R; RARECARE working group. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer*. 2011 Nov;47(17):2493-511. doi: 10.1016/j.ejca.2011.08.008. Epub 2011 Oct 25. PMID: 22033323.
- Bilkey GA, Trevithick RW, Coles EP, Girschik J, Nowak KJ. Descriptive epidemiological study of rare, less common and common cancers in Western Australia. *BMC Cancer*. 2021 Jul 8;21(1):779. doi: 10.1186/s12885-021-08501-4. PMID: 34233636; PMCID: PMC8265087.
- Mailankody S, Bajpai J, Budukh A, Swaminathan R, Dikshit R, Dhimal M, Perera S, Tshomo U, Bagal S, Bhise M, Chaturvedi P, Banavali SD, Gupta S, Badwe RA, Trama A. Epidemiology of rare cancers in India and South Asian countries - remembering the forgotten. *Lancet Reg Health Southeast Asia*. 2023 Feb 27;12:100168. doi: 10.1016/j.lansea.2023.100168. PMID: 37384065; PMCID: PMC10305990.
- DeSantis CE, Kramer JL, Jemal A. The burden of rare cancers in the United States. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jul 8;67(4):261-272. doi: 10.3322/caac.21400. Epub 2017 May 19. PMID: 28542893.
- Bustamante-Teixeira MT, Latorre MDRDO, Guerra MR, Tanaka LF, Botta L, Trama A, Gatta G. Incidence of rare cancers in the city of São Paulo, Brazil. *Tumori*. 2019 Feb;105(1):22-30. doi: 10.1177/0300891618821039. Epub 2019 Jan 30. PMID: 30700226.
- Sugiyama H, Konda M, Saika K, Trama A, Matsuda T. Increased incidence of rare cancers and varied age distributions by cancer group: A population-based cancer registry study in Hiroshima Prefecture, Japan. *Cancer Epidemiol*. 2023 Apr;83:102336. doi: 10.1016/j.canep.2023.102336. Epub 2023 Feb 11. PMID: 36780834.
- Gatta G, Capocaccia R, Botta L, Mallone S, De Angelis R, Ardanaz E, Comber H, Dimitrova N, Leinonen MK, Siesling S, van der Zwan JM, Van Eycken L, Visser O, Žakelj MP, Anderson LA, Bella F, Kaire I, Otter R, Stiller CA, Trama A; RARECAREnet working group. Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet-a population-based study. *Lancet Oncol*. 2017 Aug;18(8):1022-1039. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30445-X. Epub 2017 Jul 4. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2017 Aug;18(8):e433. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30531-4. PMID: 28687376.
- Trama A, Bernasconi A, Cañete A, Carulla M, Daubisse-Marliac L, Rossi S, De Angelis R, Sanvisens A, Katalinic A, Paapsi K, Went P, Mousavi M, Blum M, Eberle A, Lamy S, Capocaccia R, Didonè F, Botta L; EURO CARE-6 WG. Incidence and survival of rare adult solid cancers in Europe (EURO CARE-6): A population-based study. *Eur J Cancer*. 2025 Jan;214:115147. doi: 10.1016/j.ejca.2024.115147. Epub 2024 Nov 27. PMID: 39647345.
- AIRTUM Working Group; Busco S, Buzzoni C, Mallone S, Trama A, Castaing M, Bella F, Amodio R, Bizzoco S, Cassetti T, Cirilli C, Cusimano R, De Angelis R, Fusco M, Gatta G, Gennaro V, Giacomini A, Giorgi Rossi P, Mangone L, Mannino S, Rossi S, Pierannunzio D, Tavilla A, Tognazzo S, Tumino R, Vicentini M, Vitale MF, Crocetti E, Dal Maso L. Italian cancer figures--Report 2015: The burden of rare cancers in Italy. *Epidemiol Prev*. 2016 Jan-Feb;40(1 Suppl 2):1-120. doi: 10.19191/EP16.1S2.P001.035. Erratum in: *Epidemiol Prev*. 2016 Mar-Apr;40(2):83. doi: 10.19191/EP16.2.P083.060. PMID: 26951748.
- Trama A, Mallone S, Ferretti S, Meduri F, Capocaccia R, Gatta G; RITA working group. The burden of rare cancers in Italy: the surveillance of rare cancers in Italy (RITA) project. *Tumori*. 2012 Sep-Oct;98(5):550-8. doi: 10.1177/030089161209800503. PMID: 23235748.



## Il ruolo delle Associazioni e il quadro generale della rete intorno alle persone con tumori rari

---

Annalisa Scopinaro

UNIAMO Federazione Italiana Malattie Rare APS - [presidente@uniamo.org](mailto:presidente@uniamo.org)

### Tumori rari: il ruolo delle Associazioni

Ogni anno in Europa sono diagnosticate circa 500.000 persone con un tumore raro: la frammentazione fra tipologie di tumori è estremamente elevata<sup>1</sup>. I tumori pediatrici presentano importanti differenze rispetto a quelli degli adulti sia in termini di tipologia di cancro, sia in merito alla diagnosi e ai trattamenti disponibili. Proprio per la specificità che questi tipi di cancro portano con sé, a tutela delle persone con tumore raro operano ad oggi in Europa e in Italia svariate Associazioni, specifiche o con ambito di operatività più ampio.

In particolare, **EURORDIS – Rare Diseases Europe**, la Federazione europea delle Malattie Rare, ha incluso nell'ambito della propria azione anche i tumori rari, nel rispetto delle realtà esistenti e in collaborazione con queste. Nello specifico ha supportato il **Rare Cancer Advocates Network (RCAN)**, concentrandosi sulla sensibilizzazione dei pazienti con tumori rari, sull'avanzamento dello sviluppo e dell'accesso ai farmaci, e sull'integrazione dei tumori rari adulti e pediatrici nei Piani Nazionali sul Cancro (NCP).

In Italia, i tumori rari rientrano nell'ambito di competenza sia di **FAVO** (Federazione Associazioni di Volontariato in Oncologia) sia di **UNIAMO** (Federazione Italiana Malattie Rare). A seguito della L. 175/2021 e considerato l'ambito comune fra le due Federazioni, entrambe ad oggi riconosciute Reti Associative del Terzo Settore ed iscritte nell'apposita sezione del RUNTS, **è stato stipulato uno specifico Protocollo di intesa**. Grazie al Protocollo è stata inoltre stimolata la nascita dell'**Intergruppo Parlamentare Malattie Rare e Oncoematologiche**, che si prefigge l'obiettivo di tutelare la specificità delle patologie rare, che siano malattie o tumori.

**UNIAMO è attiva dal 1999 a tutela della comunità delle persone con malattia rara**; la sua azione è stata fondamentale, nel nostro Paese, per il riconoscimento di

diritti e la promulgazione di leggi specifiche (ricordiamo ad es. la L. 167/2016 sullo screening neonatale esteso e la L. 175/2021, c.d. Testo Unico sulle Malattie rare e tumori rari, ma anche il Piano Nazionale Malattie Rare).

La sua azione di advocacy si esplicita attraverso la partecipazione a tavoli istituzionali, gruppi di lavoro, collaborazioni con società scientifiche, interventi in convegni ed eventi, sempre nell'ottica di tutelare le persone con malattia e tumori rari e portare all'attenzione di tutti i loro bisogni specifici, facendo in modo che siano presi in considerazione nelle leggi, regolamenti, documenti di piano e di attuazione di politiche.

I percorsi dedicati alle malattie rare e ai tumori rari sono diversi sia da quelli per gli oncologici più generali che da quelli per malattie croniche. Le ERN sono concentrate soprattutto nel Nord Italia e di conseguenza, pur riconoscendo alcune eccellenze al Sud, le ricerche sono ostacolate dalla scarsa numerosità e, per i tumori rari, anche dall'alta mortalità dei pazienti. Molto importante quindi il ruolo delle Associazioni.

**Le Associazioni dei pazienti e dei volontari sono fondamentali per accogliere le persone che ricevono una diagnosi** in un percorso che li faccia sentire meno soli e possa indirizzarli verso il miglior percorso di cura possibile. Riuscire a sentirsi uguali ad altri, poter trarre anche forza dalle storie di vita di altre persone che prima di noi hanno attraversato gli stessi stati d'animo e cercato risposte dal sistema è fondamentale anche per il percorso di cura e trattamento.

Le Federazioni, nello specifico, catalizzano tutti i bisogni trasformandoli in richieste motivate e strutturate verso il sistema che, a norma di Costituzione, deve tutelare il diritto alla salute ma che spesso su questo è manchevole o deve ripensare ad organizzazioni che dovrebbero sempre di più essere costruite con il dialogo continuo con chi di queste strutture è il primo usufruttuario.

Nella nostra pubblicazione **MonitoRare**, il rapporto sulla condizione delle persone con malattia rara, giunto alla 11esima edizione, condensiamo i dati disponibili sulla nostra comunità, dal numero di persone con la patologia ai percorsi di presa in carico, fino ai trattamenti esistenti e disponibili, con approfondimenti su tematiche di particolare interesse (i.e. la raccolta sangue che costituisce la base di molti trattamenti per alcune delle patologie rare). Rispetto alle malattie rare esiste un codice di esenzione specifico per patologia (almeno per un certo numero di queste); **per i tumori in generale e per molti di quelli rari, invece, non troviamo lo stesso tipo di catalogazione.**

Sarebbe importante poter risalire ai percorsi dei pazienti all'interno del Sistema Sanitario Nazionale, per poter verificare gli spostamenti (e dunque i costi connessi ai fenomeni migratori) che essi e le loro famiglie devono affrontare a causa della concentrazione delle competenze in alcuni ospedali con maggior expertise. I Registri specifici, quando realizzati e implementati, potrebbero aiutare in questo percorso. La farraginosità delle procedure burocratiche necessarie all'ottenimento di un codice di esenzione specifico per patologia ha fatto sì che per le malattie rare sia stato introdotto, all'interno del PNMR, il concetto di inserimento dell'Orpha-Code in tutti i documenti sanitari. Il sistema è in implementazione e potrebbe forse essere utile anche al mondo dei tumori rari.

UNIAMO è sempre attiva per cercare di garantire i diritti di tutte le persone con

malattia o tumore raro. Ha accompagnato nel percorso di presentazione di richieste LEA diverse Associazioni, per garantire un equo accesso ad analisi, trattamenti o ausili lungo tutta la penisola. Collabora inoltre con diverse società scientifiche per la stesura di linee guida e l'organizzazione di percorsi di formazione.

### **Tumori Rari: di quante persone stiamo parlando**

In MonitoRare<sup>2</sup> sono stati estrapolati alcuni dati che possono essere utili:

- L'incidenza dei tumori rari fra le malattie rare è poco al di sopra del 4%, rimasta più o meno invariata fra fine 2023 e fine 2024;
- Le persone con tumore raro sono il 5% del totale delle persone con malattia rara (PcMr) con meno di 18 anni e il 4% del totale delle PcMr con più di 18 anni;
- Nei Registri risultano iscritte 4.085 persone con meno di 18 anni (292 inserite nel 2023) e 17.364 persone con più di 18 anni (1.392 inserite nel 2023).

### **Tumori Rari: la rete di presa in carico**

Il 21 settembre 2017 la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano ha stipulato un'Intesa per la realizzazione della Rete Nazionale dei Tumori Rari (RNTR), ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, (Rep. atti n. 158/CSR).

Attualmente è in corso il primo monitoraggio<sup>3</sup> della Rete, con rilevazione dei dati riferiti all'anno 2023 e 2024. Si compone di un questionario e di un'anagrafica che sono stati somministrati alle Regioni/P.A. al fine di rilevare lo stato di attuazione della Rete.

Le persone con tumori rari possono contare inoltre sulla Rete Europea dei Centri di Riferimento (ERN – European Reference Networks) attraverso la presa in carico in tre specifiche Reti:

- ERN EURACAN: Rete di riferimento europea per i tumori degli adulti (tumori solidi)
- ERN PaedCan: Rete di riferimento europea per i tumori pediatrici (emato-oncologia)
- ERN GENTURIS: Rete di riferimento europea per le sindromi tumorali di predisposizione genetica.

**Gli HCP (Health Care Provider) italiani presenti nella Rete di riferimento europea per i tumori degli adulti (tumori solidi) (ERN EURACAN) sono 26 su un totale di 92, quindi un numero consistente.**

All'interno del Piano Nazionale Malattie Rare viene specificato che *“l'attività di programmazione della rete e di organizzazione dei percorsi assistenziali ...deve ... assicurare un lavoro congiunto con altre reti tematiche (es. **rete tumori rari**, rete trapianti, reti di genetica inclusa la diagnosi prenatale e la PMA, rete di cure palliative dell'adulto e pediatriche, rete urgenza-emergenza, trasfusionale, etc.) attive nello stesso ambito territoriale regionale o sovra-regionale”*.

La Legge 175/2021 (Disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani), fortemente voluta dalle Associa-

zioni che hanno anche collaborato alla sua stesura, definisce all'art. 2 anche i tumori rari, pur non nominandoli mai espressamente nei rimanenti articoli. Da notare che a livello di tutele ed esenzione nell'elenco delle malattie rare con codice di esenzione specifico continua ad essere esclusa buona parte dei tumori rari.

## Tumori rari: la ricerca

### Studi sui tumori rari

Nel 2024 sono stati attivati da parte degli IRCCS 117 progetti di ricerca correnti afferenti le malattie rare, pari al 2,3% dei progetti totali per un valore economico complessivo di €1.118.465,24, registrando una decisa diminuzione rispetto al triennio precedente (erano 492 nel 2021). **In netta diminuzione anche i progetti finanziati riguardanti i tumori rari, che sono stati 6 (il 7,8% di questi) rispetto ai 280 del 2021.**

**Nel biennio 2023-2024 sono state complessivamente 1.590 le pubblicazioni prodotte dai progetti di ricerca corrente finanziati, rispettivamente 1.259 per le malattie rare (634 nel 2024) e 331 per i tumori rari (165 nel 2024). Il PNRR (Piano Nazionale Ripresa e Resilienza) ha dedicato 50 milioni alla ricerca sui tumori rari nel periodo 2023-2026. Nel 2023 sono stati finanziati 52 progetti specifici sui tumori rari.**

Interessante vedere anche il numero e la percentuale sul totale di campioni biologici raccolti e distribuiti dalle **biobanche partner di BBMRI nel 2024 per tumori rari** (Tab. 4).

### Tumori rari: i farmaci e l'accesso ai trattamenti

Nell'anno 2024 nessun farmaco per malattia rara e/o tumore raro è stato escluso dalla lista di cui della Legge n. 648/1996 (Tab. 6). Per dettaglio dei nuovi farmaci per tumori rari inseriti nel 2024: pag. 259 del Rapporto MonitoRare 2025. Anche la spesa e il consumo dei farmaci orfani cresce rispetto all'anno passato, tornando più o meno ai livelli del 2020 quando avevano raggiunto l'apice (Tab. 5). Cresce rispetto a un anno fa anche il numero di persone che hanno usufruito del fondo AIFA (Art.48 Legge 326/2003), ma in questo caso il numero è ben lontano dai livelli pre-pandemici (Tab. 7).

Infatti, a causa del numero elevato di richieste e al contempo della riduzione delle risorse dopo la pandemia (il 50% della capienza del Fondo è alimentato dalle aziende farmaceutiche, che versano ogni anno il 5% del totale delle spese annuali per le attività promozionali rivolte ai medici), AIFA a novembre 2021 ha stabilito nuovi criteri di accesso al Fondo 5% che hanno determinato una diminuzione di richieste accolte.

**TABELLA 4.** Campioni biologici raccolti e distribuiti dalle biobanche partner di BBMRI nel 2024 per tumori rari.

<b>Numero totale di campioni biologici conservati</b>	147.722	45% del totale
<b>Numero totale di campioni raccolti nel 2024</b>	10.377	46% del totale
<b>Numero totale di campioni distribuiti nel 2024</b>	1.764	67,2% dei campioni distribuiti

**TABELLA 5. Spesa e consumo per farmaci orfani per tumori rari in Italia nel quadriennio 2019-2023.**

Anno	Spesa	DDD	% di spesa rispetto ai Farmaci Orfani
2019	64,1 milioni	361	4,3%
2020	67,5 milioni	311	4,9%
2021	62,0 milioni	272	4,0%
2022	64,0 milioni	294,4	3,2%
2023	67,0 milioni	314,6	3,0%

**TABELLA 6. Numero di farmaci in elenco Legge 648/1996 per i tumori rari.**

Anno di riferimento	Numero farmaci	di cui Nuovi Inserimenti
2020	n/d	n/d
2021	n/d	n/d
2022	16	5
2023	10	5
2024	27	8*

\*Per i tumori rari:

- Blinatumomab (Blinicyto) in monoterapia per il trattamento di pazienti pediatrici di nuova diagnosi di leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule B, definiti ad alto rischio sulla base dei criteri identificati nel protocollo AIEOP-BFM 2017, come parte della terapia di consolidamento;
- Crizotinib per il trattamento del tumore miofibroblastico infiammatorio, positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK), non resecabile, recidivante o refrattario, dalla prima linea di trattamento;
- Dabrafenib + Trametinib per il trattamento dei pazienti adulti affetti da carcinoma delle vie biliari, localmente avanzato o metastatico, positivo alla mutazione BRAF V600E, in progressione ad almeno due linee di trattamento per malattia metastatica;
- Dabrafenib + Trametinib per il trattamento di gliomi ad alto grado;
- Doxorubicina liposomiale non-pegilata (Myocet), in associazione a vinblastina, dacarbazina e bleomicina, come terapia di prima linea in pazienti affetti da linfoma di Hodgkin classico, di età pari o superiore a sessanta anni, con associata cardiopatia e pretrattati con antracicline;
- Pembrolizumab e Lenvatinib per il trattamento del carcinoma anaplastico della tiroide localmente avanzato, metastatico e/o ricorrente;
- Ramucirumab (Cyramza), in combinazione con gemcitabina, per il trattamento di seconda linea nei pazienti con mesotelioma maligno della pleura, non resecabile, in progressione dopo trattamento con un regime di chemioterapia di prima linea con un composto del platino (cisplatino/carboplatino) in combinazione con pemetrexed;
- Sorafenib per il trattamento di mantenimento post-trapianto allogenico di cellule staminali in pazienti affetti da leucemia mieloide acuta ad alto rischio di recidiva.

**TABELLA 7. Numero di persone con malattia rara e tumore raro che hanno usufruito del fondo AIFA (Art. 48 Legge 326/2003) negli ultimi 5 anni.**

Anno	Numero di persone con malattia rara	Numero di persone con tumore raro	Numero totale di fruitori
2020	424	937	1.361
2021	222	788	1.010
2022	107	122	229
2023	74	75	149
2024	92	104	196

### Numero di farmaci orfani indisponibili

Le segnalazioni per farmaci carenti o indisponibili sono state 33.187 durante il corso del 2024; per i farmaci orfani, in particolare, hanno riguardato 28 principi attivi che sono risultati assenti per più mesi durante l'anno, con una media di 18,3 al mese: negli ultimi mesi dell'anno si è registrato un forte picco (da 13/14 principi a oltre 23).

Fra tutte le segnalazioni, il 35,7% riguarda i farmaci antitumorali, confermando il forte impatto delle indisponibilità nel settore oncologico; i farmaci per malattie rare costituiscono circa il 21,43% delle segnalazioni, indicando un'incidenza costante in questo ambito clinico ad alta complessità (Tab. 8).

Numero di segnalazioni di carenza/indisponibilità	Principi attivi per farmaci orfani segnalati	% di segnalazioni relative a farmaci antitumorali (L01XX):	% di segnalazioni relative a farmaci per malattie rare
33.187	28	35,7%	21,43%

**TABELLA 8.** Percentuale di farmaci antitumorali sul totale di segnalazioni di carenze e indisponibilità (anno 2024).

### BIBLIOGRAFIA

1. <https://www.euracan.eu/about-us/about-euracan#:~:text=About%20rare%20adult%20solid%20cancers,dividing%20them%20into%20ten%20groups:>
2. *MonitoRare, XI Rapporto sulla condizione delle persone con malattia rara*, UNIAMO 2025
3. <https://www.agenas.gov.it/aree-tematiche/organizzazione-dei-servizi-sanitari/rete-nazionale-tumori-rari>

# Fattori di rischio

## I fattori di rischio comportamentali in Italia: i dati dai sistemi di sorveglianza PASSI e PASSI d'Argento

---

Maria Masocco\*, Valentina Minardi\*, Benedetta Contoli\*, Federica Asta\*, Gruppo Tecnico Nazionale PASSI e PASSI d'Argento

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

In questo capitolo vengono riportati i dati su abitudine tabagica, consumo di alcol, sedentarietà, eccesso ponderale e scarso consumo di frutta e verdura, quali fattori di rischio comportamentali connessi all'insorgenza dei tumori, raccolti dai sistemi di sorveglianza PASSI e PASSI d'Argento.

Tutti i dati verranno presentati nella loro evoluzione temporale e nel loro dettaglio regionale.

### **Nota metodologica**

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

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

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

La flessibilità di questi sistemi consente di integrare il questionario per la raccolta standard con nuovi moduli di interesse regionale e/o nazionale legati a nuovi bisogni conoscitivi anche in situazioni di emergenza.

In PASSI ogni anno vengono raccolte oltre 30mila interviste fra i 18-69enni (567mila interviste sono state complessivamente realizzate fra il 2008 e il 2024). Il numero complessivo di ASL partecipanti supera ogni anno il 90% delle aziende sul territorio italiano, con un tasso di risposta da parte dei cittadini selezionati nel campione sempre intorno all'80%. Analoghe le performance in termini di ASL partecipanti e tassi di risposta ottenute in PASSI d'Argento che ogni anno colleziona circa 17mila interviste di ultra65enni.

Nel biennio 2023-2024, per il quale sono presentati i dati a livello regionale e per caratteristiche socio-demografiche, sono state realizzate complessivamente 70.604 interviste di 18-69enni in PASSI e 35.205 di ultra65enni in PASSI d'Argento.

La Regione Lombardia dal 2017 non partecipa né al PASSI, né al PASSI d'Argento.

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

Per la definizione degli indicatori utilizzati si rimanda alle definizioni operative nel testo, mentre per ulteriori approfondimenti sui sistemi di sorveglianza PASSI e PASSI d'Argento si rinvia alle note bibliografiche e sitografia dedicata<sup>1-6</sup>.

## **Abitudine tabagica**

### **L'impatto del fumo sulla salute**

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

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

Il fumo e le malattie fumo-correlate sono dunque causa di morte prematura ma resta un fattore di rischio cruciale anche dopo i 60 anni e i benefici nello smettere di



fumare anche in età avanzata sono provati; per questa ragione promuovere il contrasto al fumo fra i giovani e la cessazione del fumo a qualunque età, anche dopo i 60 anni, potrebbe avere un grande impatto in termini di salute pubblica.

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

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

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

### Definizioni operative degli indicatori su abitudine tabagica

#### Gli indicatori PASSI

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

#### Gli indicatori PASSI d'Argento

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

### I dati sul fumo: l'evoluzione temporale e le caratteristiche socio-demografiche

Nel biennio 2023-2024 in Italia il 24% dei 18-69enni fuma e il 17% è un ex-fumatore. Fra i fumatori uno su 5 (21%) consuma più di un pacchetto di sigarette al giorno.

L'abitudine tabagica è più frequente fra gli uomini rispetto alle donne (28% vs 20%) ed è fortemente associata allo svantaggio sociale coinvolgendo molto di più le persone con difficoltà economiche (36% vs 21% fra chi dichiara di non averne) o con bassa istruzione (30% fra chi ha la licenza media o 26% fra chi ha al più la licenza elementare vs 18% fra i laureati).

Negli ultimi anni la percentuale di fumatori si è comunque ridotta, lentamente ma significativamente, seguendo un trend in discesa che si osservava da almeno trenta

anni. Fra il 2008 e il 2024 la quota di fumatori scende complessivamente di 7 punti percentuali, dal 30% al 23%, coinvolgendo tutti ma con modalità e ritmi diversi (Fig. 3).

- Fra gli uomini la quota di fumatori scende dal 34% al 27%, fra le donne scende dal 25% al 19%; le differenze di genere restano rilevanti e la prevalenza di fumo fra gli uomini è sempre significativamente più alta nel confronto con le donne, ma fra le donne non mancano criticità e particolare attenzione va rivolta alle generazioni più giovani;
- Fra i più giovani, 18-34enni, la prevalenza di fumatori si riduce di 10 punti percentuali (dal 36% al 26%) sebbene restino i gruppi di età con prevalenze di fumo più elevate, mentre fra le generazioni più mature la riduzione è più contenuta (dal 24% al 21% fra i 50-69enni);
- Fra i residenti nelle Regioni del Centro la riduzione è stata leggermente più ampia che nel resto del Paese (nel Centro scende dal 32% al 23%, nel Meridione dal 30% al 25% e nel Nord del Paese dal 28% al 22%), con il risultato finale che oggi diventano più sfumate le differenze per area geografica, rispetto al passato quando le Regioni del Centro e del Sud si caratterizzavano per prevalenze mediamente più elevate;
- Fra le persone con molte difficoltà economiche la prevalenza di fumo resta alta e senza alcun accenno di riduzione durante il periodo di osservazione, pari al 36% nel 2024, non significativamente diversa da quanto osservato nel 2008 (38%); di contro decisamente più bassa e in riduzione nel tempo è la prevalenza di fumo fra le persone senza difficoltà economiche (che scende dal 27% del 2008 al 20% nel 2024). Il risultato finale descrive un gradiente sociale nel fumo a sfavore delle persone con minori risorse economiche (o basso livello di istruzione) che è ampio e in aumento nel tempo.

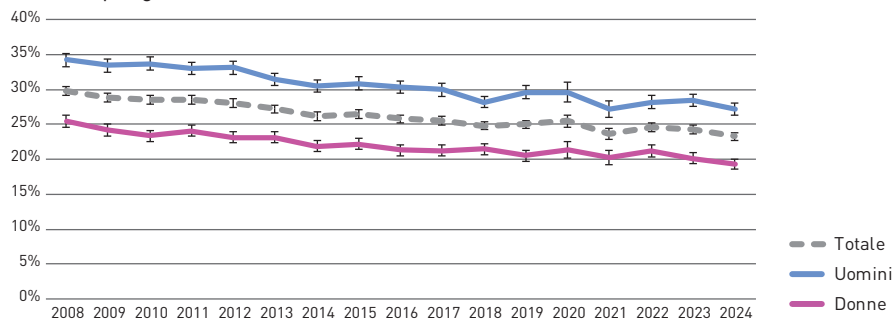
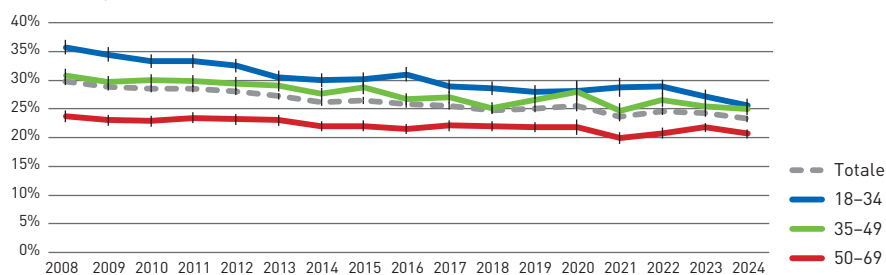
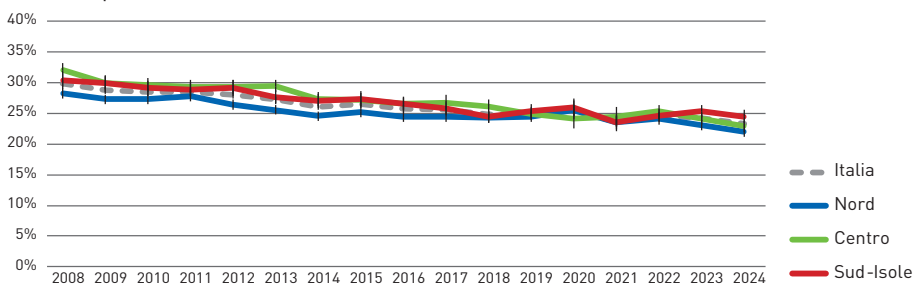
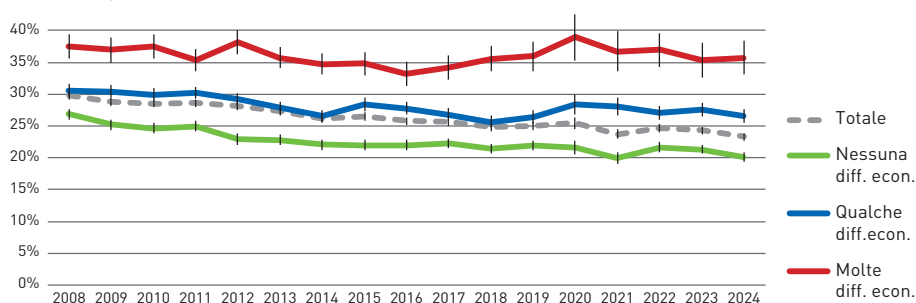
Ancora troppo bassa l'attenzione degli operatori al fumo: solo 5 fumatori su 10 riferiscono di aver ricevuto il consiglio di smettere di fumare da un medico o da un operatore sanitario.

Con l'avanzare dell'età diventa più difficile intercettare chi mantiene questa abitudine, o perché via via si cumula il numero di persone che smette di fumare o perché gli effetti infausti dell'esposizione al fumo di sigaretta vanno manifestandosi: fra gli ultra65enni nel biennio 2023-2024 l'11% è fumatore (ma il dato scende a meno del 3% dopo i 85 anni) e il 27% ex-fumatore; tuttavia fra i fumatori ultra 65enni il consumo medio giornaliero resta alto (11 sigarette) (dati PASSI d'Argento 2023-2024).

### **I dati sul fumo: le differenze regionali**

La variabilità territoriale mostra in testa alla classifica delle Regioni con le più alte quote di fumatori alcune Regioni del Centro-Sud, come Molise, Campania e Umbria.

Nella Tabella 9 vengono indicate le prevalenze (grezze e standardizzate per età) medie annue del biennio 2023-2024 di fumatori e di ex-fumatori per Regione di residenza, mentre nella Figura 4 sono rappresentate le prevalenze di fumatori standardizzate per età, proponendo nella cartina un confronto diretto fra ciascuna Regione rispetto al dato medio nazionale.

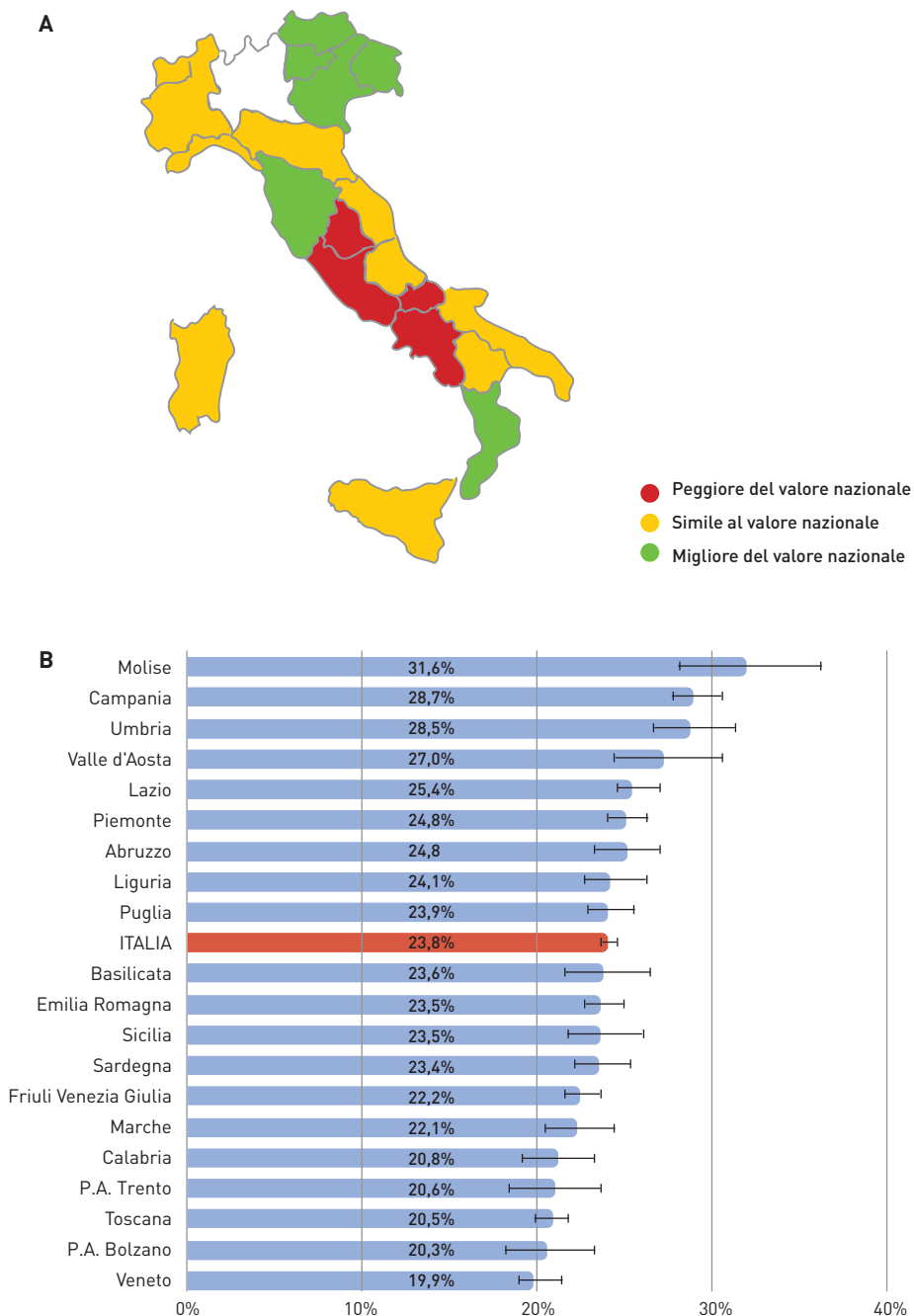
**A. Fumo per genere****B. Fumo per classe di età****C. Fumo per area di residenza****D. Fumo per difficoltà economiche**

**FIGURA 3.** Fumo fra gli adulti di 18-69 anni residenti in Italia: trend temporali per genere (A), classe di età (B), macroarea di residenza (C) e difficoltà economiche (D). Prevalenze annue e relativi Intervalli di Confidenza al 95%. PASSI 2008-2024.

	Prevalenze grezze						Prevalenze standardizzate per età					
	Fumatori			Ex- fumatori			Fumatori			Ex- fumatori		
	%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%	
Piemonte	24,8	23,7	25,9	21,5	20,5	22,6	24,8	23,7	26,0	21,4	20,4	22,5
Valle d'Aosta	27,2	24,2	30,3	18,7	16,2	21,5	27,0	24,1	30,2	19,0	16,4	21,8
Lombardia												
P.A.Bolzano	20,6	18,1	23,2	24,9	22,3	27,7	20,3	17,9	23,0	24,8	22,3	27,5
P.A.Trento	20,5	18,1	23,2	20,1	17,7	22,7	20,6	18,2	23,3	19,9	17,6	22,5
Veneto	19,7	18,5	21,0	21,9	20,7	23,2	19,9	18,7	21,2	21,7	20,5	23,0
Friuli Venezia Giulia	22,0	21,1	23,1	23,2	22,2	24,2	22,2	21,3	23,3	22,8	21,8	23,8
Liguria	24,2	22,4	26,0	15,9	14,5	17,5	24,1	22,4	25,8	15,5	14,1	17,0
Emilia Romagna	23,4	22,4	24,5	19,8	18,9	20,8	23,5	22,5	24,6	19,7	18,8	20,7
Toscana	20,5	19,5	21,5	16,9	16,0	17,8	20,5	19,6	21,5	16,6	15,7	17,5
Umbria	28,2	26,0	30,5	15,6	13,9	17,4	28,5	26,3	30,8	15,7	14,0	17,5
Marche	22,0	20,1	24,0	26,3	24,3	28,3	22,1	20,2	24,1	26,2	24,3	28,3
Lazio	25,3	24,1	26,5	18,6	17,6	19,7	25,4	24,3	26,7	18,4	17,4	19,5
Abruzzo	24,6	22,8	26,4	13,9	12,6	15,4	24,8	23,0	26,6	13,8	12,5	15,3
Molise	31,4	27,4	35,8	18,0	14,7	22,0	31,6	27,7	35,7	17,8	14,3	21,9
Campania	28,4	27,0	29,8	11,2	10,3	12,2	28,7	27,3	30,1	11,3	10,3	12,3
Puglia	24,1	22,8	25,5	11,2	10,3	12,2	23,9	22,6	25,2	11,2	10,3	12,2
Basilicata	23,4	21,3	25,7	12,4	10,8	14,2	23,6	21,3	26,1	12,1	10,5	13,9
Calabria	20,9	18,9	23,0	6,6	5,5	8,0	20,8	18,9	23,0	6,5	5,4	7,9
Sicilia	23,5	21,5	25,7	12,1	10,6	13,8	23,5	21,4	25,6	12,6	11,1	14,3
Sardegna	23,1	21,6	24,7	20,0	18,6	21,5	23,4	21,9	25,0	19,5	18,2	21,0
<b>Italia</b>	<b>23,8</b>	<b>23,4</b>	<b>24,2</b>	<b>16,8</b>	<b>16,4</b>	<b>17,1</b>	<b>23,8</b>	<b>23,4</b>	<b>24,2</b>	<b>16,7</b>	<b>16,4</b>	<b>17,0</b>

**TABELLA 9.** Abitudine tabagica tra i 18-69enni per Regione di residenza (dati grezzi e standardizzati per età e relativi Intervalli di Confidenza al 95%). PASSI 2023-2024.

I dati standardizzati consentono un corretto confronto fra Regioni con diverse strutture per età delle popolazioni.



**FIGURA 4. Fumatori fra gli adulti 18-69enni per Regione di residenza (dati standardizzati per età): confronto rispetto al valore nazionale (A) e prevalenze regionali (B). PASSI 2023-2024.**

Nota: La Regione Lombardia non partecipa alla sorveglianza PASSI dal 2017.

### **Un focus sull'utilizzo dei "nuovi" prodotti del tabacco: la sigaretta elettronica e i dispositivi a tabacco riscaldato**

Nel paragrafo precedente sono stati riportati i dati sulla diffusione del fumo nella popolazione italiana facendo riferimento esclusivamente al consumo di sigarette tradizionali.

Oggi diventa cruciale analizzare l'abitudine tabagica nella sua complessità, tenendo conto anche dell'utilizzo dei nuovi prodotti immessi sul mercato dall'industria del tabacco negli ultimi anni, come le sigarette elettroniche e i dispositivi a tabacco riscaldato. Spesso presentati come alternative meno dannose per la salute rispetto al fumo di sigarette tradizionali, questi prodotti sono comunque associati a effetti avversi per la salute come un numero crescente di studi stanno dimostrando<sup>7-11</sup>.

**La sigaretta elettronica (e-cig)** è un dispositivo che riscaldando una soluzione liquida (con o senza nicotina o aromi) genera un aerosol; l'inalazione di questo aerosol consente di sperimentare un sapore e una sensazione simili a quelle del fumo di tabacco, con la differenza sostanziale che, mancando la combustione, il rischio cancerogeno è "teoricamente" più basso per l'assenza delle sostanze tossiche e cancerogene rilasciate durante la combustione del tabacco nelle sigarette tradizionali. Tuttavia, le soluzioni utilizzate contengono composti come glicole propilenico, glicerina vegetale e aromi, che, durante la vaporizzazione possono rilasciare sostanze irritanti o potenzialmente nocive, come formaldeide, acroleina, acetone, e metalli pesanti come piombo e nichel. La loro presenza, anche a basse concentrazioni, può contribuire a danni cellulari e mutazioni genetiche su lungo termine e sebbene siano necessari ulteriori studi per stabilire la potenziale cancerogenicità di tali sostanze sul lungo periodo, studi in vitro e in vivo suggeriscono che queste possono causare danni alle cellule epiteliali delle vie respiratorie, alterando i processi di apoptosi e proliferazione cellulare, fattori associati alla carcinogenesi.

Numerosi studi indicano che l'inalazione di aromi e solventi usati nelle e-cig può avere conseguenze sulla salute orale (malattie gengivali, carie e perdita dentale) sul sistema respiratorio (infiammazione delle vie respiratorie, alterazioni strutturali dell'epitelio bronchiale) e sulla funzione polmonare; anche in soggetti giovani e apparentemente sani l'inalazione di tali sostanze può indurre un aumento del rischio di bronchiti croniche e altre patologie respiratorie. Studi longitudinali suggeriscono inoltre che l'uso di questi dispositivi può determinare alterazioni della funzione endoteliale, aumento della pressione arteriosa e incremento dell'attività del sistema nervoso simpatico, fattori che contribuiscono a un maggior rischio di eventi cardiovascolari. Del resto, la presenza di nicotina, anche in basse concentrazioni può accelerare processi aterosclerotici, stimolare il sistema nervoso simpatico e può portare a tachicardia, vasocostrizione e altre alterazioni cardiovascolari.

Inoltre, tra gli utilizzatori di e-cig il rischio di dipendenza da nicotina rimane elevato poiché pochi impiegano questi dispositivi senza aggiunta di nicotina liquida. Anzi, è importante sottolineare che i prodotti più recentemente immessi sul mercato, come le sigarette elettroniche monouso (puff bar), progettate dall'industria del tabacco per attrarre proprio i più giovani, contengono già nicotina liquida e rendono più difficile al consumatore controllarne la quantità assunta, dal momento che questa non sarà solo determinata dalla concentrazione che si sceglie di acquistare ma anche dalla

frequenza di utilizzo e dal modo in cui si vaporizza. Di conseguenza, soprattutto per i consumatori meno esperti, può risultare difficile monitorare con precisione e avere piena consapevolezza della quantità di nicotina assunta. L'assunzione di nicotina, soprattutto in giovane età, aumenta significativamente il rischio di sviluppare dipendenza, anche da altre sostanze, può portare ad alterazioni neuropsicologiche (come ansia depressione, alterazioni cognitive) e interferire con lo sviluppo cerebrale, ancora in divenire fra i più giovani e gli adolescenti. Alcune evidenze suggeriscono che l'utilizzo di e-cig possa facilitare il passaggio al consumo di sigarette tradizionali, contribuendo così allo sviluppo di dipendenza da nicotina.

Il dispositivo a tabacco riscaldato (**HTPs – Heated Tobacco Products**) è entrato nel mercato mondiale solo nel 2016 (commercializzato per la prima volta in Giappone, con un grande boom di vendite). Funziona inserendo una piccola sigaretta di tabacco all'interno di un apparecchio che scalda il tabacco senza bruciarlo (raggiunge i 350°C, temperatura inferiore ai 600°C della combustione che si ha nel caso delle sigarette tradizionali) e produce un aerosol contenente nicotina, sostanza naturalmente contenuta nel tabacco che viene liberata durante il riscaldamento, ma anche altri prodotti chimici e spesso aromi che vengono aspirati da coloro che ne fanno uso.

Per il fatto che non vi è combustione del tabacco, anche questo prodotto viene promosso sul mercato come un prodotto alternativo alla sigaretta tradizionale e meno nocivo per la salute, poiché si sostiene ci sia una riduzione significativa delle sostanze tossiche e cancerogene rilasciate con il riscaldamento del tabacco rispetto alla combustione, come avviene con le sigarette tradizionali.

Tuttavia, attualmente, non ci sono prove che suggeriscano che una ridotta esposizione a queste sostanze chimiche si traduca nell'uomo in una riduzione del rischio sul lungo periodo. Peraltro, come le sigarette tradizionali, il ricorso a questa modalità di fumo crea comunque dipendenza da nicotina.

### **I dati PASSI su utilizzo dei “nuovi” prodotti del tabacco**

PASSI raccoglie informazioni sul ricorso a questi “nuovi prodotti” dalla loro immissione e/o diffusione nel mercato italiano, così dal 2014 si dispone di informazioni sull'utilizzo della e-cig (con e senza nicotina) e dal 2018 di informazioni sull'utilizzo di altri dispositivi come HTPs.

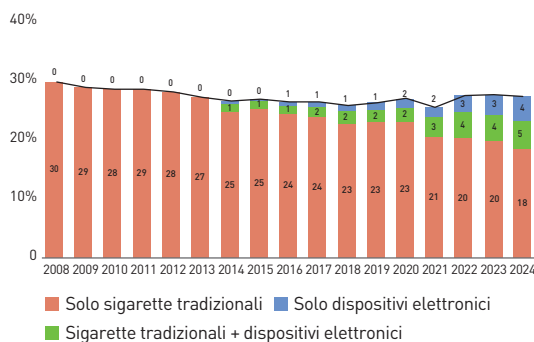
Nel biennio 2023-2024 l'uso della **e-cig** coinvolge il 4% degli adulti, ma è più frequente fra i più giovani di 18-24 anni (8% vs 3% fra i 50-69enni). I dati annuali mostrano un lento e modesto aumento dell'uso della e-cig che passa da poco meno del 2% del 2014 a poco più del 4% in 10 anni. Non mostra differenze di genere né per disponibilità economiche, ma è poco più frequente fra le persone diplomate rispetto alle persone con titolo di studio inferiore o rispetto ai laureati.

Anche l'uso dei **dispositivi a tabacco riscaldato** coinvolge il 4% dei 18-69enni, con una crescita significativa dallo 0,5% del 2018 al 4,6% nel 2024, come accade generalmente con tutti i nuovi prodotti immediatamente dopo la loro introduzione nel mercato ma che sembra essere certamente più rapido di quanto osservato per le e-cig. Nonostante i numeri contenuti, si evidenziano già differenze significative per età e genere: la quota di persone che usano i dispositivi a tabacco riscaldato raggiun-

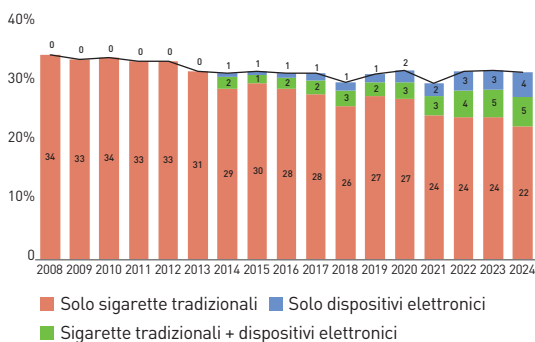
ge il 9% fra i 18-24enni ed è più alta fra le donne soprattutto nelle generazioni più giovani. Inoltre, si osserva un gradiente per istruzione che vede aumentare l'utilizzo da meno dell'1% fra chi ha al massimo la licenza elementare al 4% di chi ha la laurea, mentre non sembrano esserci differenze legate alla disponibilità economica. Più interessante è la lettura integrata dei dati sul consumo di questi nuovi prodotti.

I dati **sull'utilizzo composito** di e-cig, HTP e sigarette tradizionali mettono in luce come l'adozione di dispositivi elettronici non sembri rappresentare una scelta verso l'abbandono della sigaretta tradizionale, ma piuttosto l'occasione per mantenere questa cattiva abitudine e fare un uso congiunto dei diversi prodotti. Nel biennio 2023-2024 a fronte di una quota di fumatori pari al 24% fra i 18-69enni, il 19% riferisce un uso esclusivo di sigarette tradizionali e il 5% dichiara sia di fumare sigarette tradizionali sia di utilizzare un dispositivo elettronico (fra e-cig e/o HTP); a questi si aggiunge una quota di persone (4%) che non fuma sigarette tradizionali ma fa uso di dispositivi elettronici (e-cig e/o HTP) rimanendo comunque esposta ai rischi di dipendenza da nicotina e ai rischi per la salute ad essi comunque associati.

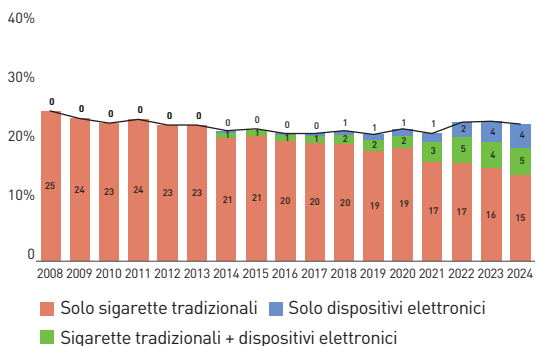
Uso esclusivo e composito di prodotti da fumo  
Adulti 18-69enni



Uso esclusivo e composito di prodotti da fumo  
UOMINI 18-69enni



Uso esclusivo e composito di prodotti da fumo  
DONNE 18-69enni



**FIGURA 5.** Uso esclusivo e composito di prodotti da fumo: trend temporale fra gli adulti 18-69enni stratificato per genere e classi di età. Prevalenze annue. PASSI 2008-2024.

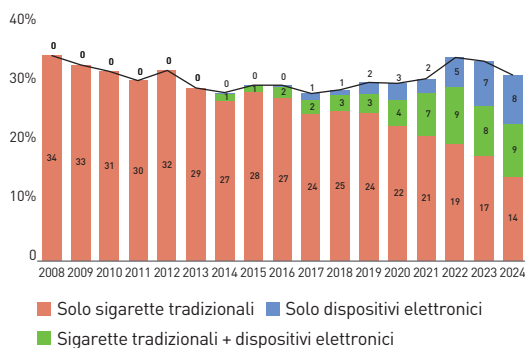


Il trend che si osserva dal momento in cui PASSI ha iniziato a indagare l'uso dei nuovi dispositivi elettronici (e-cig e/o HTPs) mostra una riduzione costante della quota di chi utilizza esclusivamente sigarette tradizionali (dal 25% del 2014 al 18% del 2024) a scapito di un aumento della quota di coloro che fanno uso composito di sigarette tradizionali e dispositivi elettronici (che passa dall'1,5% del 2014 al 4,8% del 2024) e della quota di coloro che utilizzano esclusivamente dispositivi elettronici (dallo 0,4% del 2014 al 4,0% del 2024). Questo è particolarmente vero fra le donne e fra i più giovani, in particolare fra i 18-24enni. (Fig. 5).

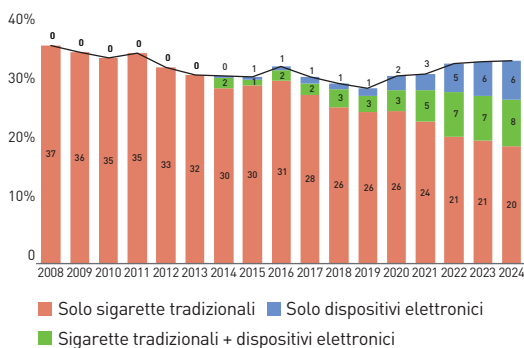
Fra le donne il ricorso ai dispositivi elettronici è oggi uguale a quanto osservato fra gli uomini, quando invece le differenze di genere nel fumo sono sempre state a loro favore.

Fra i più giovani di 18-24enni il ricorso ai dispositivi elettronici sta diventando velocemente tanto frequente quanto il ricorso al fumo di sigaretta tradizionale: nel 2024 fra i 18-24enni il 14% è fumatore esclusivo di sigarette tradizionali, il 9% fuma sigarette

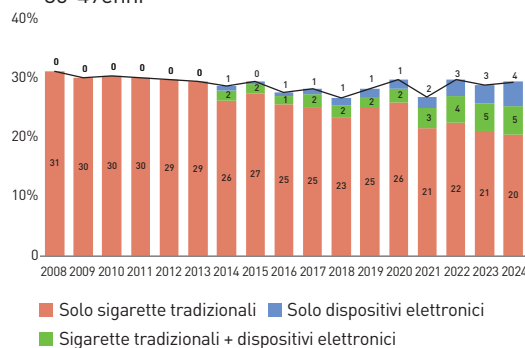
Uso esclusivo e composito di prodotti da fumo  
18-24enni



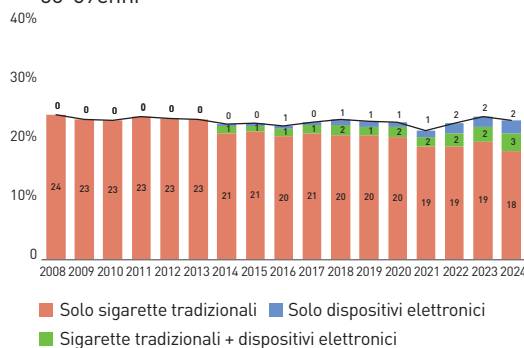
Uso esclusivo e composito di prodotti da fumo  
25-34enni



Uso esclusivo e composito di prodotti da fumo  
35-49enni



Uso esclusivo e composito di prodotti da fumo  
50-69enni



tradizionali ma utilizza anche i dispositivi elettronici, l'8% fa un utilizzo esclusivo di dispositivi elettronici (senza fumare sigarette tradizionali).

Così i dispositivi elettronici non solo attirano nuove quote di mercato tra i non fumatori (e in particolar modo fra i più giovani e le donne) ma peraltro tra i fumatori non sembra siano impiegati per abbandonare le sigarette tradizionali, bensì per un uso combinato con esse. Ciò porta necessariamente a rivedere il trend decennale di diminuzione della quota di fumatori in un'accezione meno positiva, poiché, se è vero che negli ultimi anni si riduce la quota di fumatori (di sigaretta tradizionale), è anche vero che va aumentando il numero complessivo di consumatori di prodotti da fumo. Ciò comporta un aumento complessivo della quota di persone esposte agli effetti nocivi del fumo di sigaretta e dei prodotti correlati, e comporta anche fra i fumatori un'esposizione "combinata" a rischi per la salute derivanti sia dagli effetti noti del fumo di tabacco, sia dagli effetti dell'inalazione delle sostanze chimiche sprigionate dalla vaporizzazione.

L'uso composito dei prodotti da fumo rappresenta una sfida complessa per la salute pubblica, perché non si può escludere che l'uso composito di sigarette tradizionali e dispositivi elettronici, con o senza nicotina, si traduca in aumento del rischio per la salute sia per la possibile esposizione a livelli più alti di nicotina sia per l'esposizione a una maggiore varietà di sostanze chimiche nocive contenute nei dispositivi elettronici.

## **Alcol**

### **L'impatto del consumo di alcol sulla salute**

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

Il suo consumo prolungato e cronico è associato ad aumentato rischio di cancro e nella genesi dei tumori è correlato con il tumore del fegato ma anche con i tumori della mammella nella donna, del colon-retto, laringe, fegato, esofago cavità orale e faringe.

Il consumo di alcol è associato anche a diverse altre malattie croniche, può indurre assuefazione, dipendenza, alterazioni comportamentali, che possono sfociare in episodi di violenza o essere causa di incidenti alla guida o sul lavoro.

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

Per quanto riguarda il consumo abituale, diverse istituzioni sanitarie, tra cui il Centers for Disease Control and Prevention (CDC), fissano i livelli soglia in base al numero di unità alcoliche (UA) consumate in media al giorno pari a 2 UA per gli uomini e 1 UA per le donne; livelli di consumo al di sopra di queste soglie sono classificati come consumo abituale elevato.

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

Anche il consumo episodico, ovvero l'assunzione eccessiva di alcol in una singola occasione (*binge drinking*) comporta un sostanziale incremento del rischio per la salute, anche quando non si accompagna ad un consumo abituale elevato. Diverse istituzioni sanitarie, tra cui il CDC, fissano come livelli soglia da non superare in una unica occasione, 4 UA per gli uomini e 3 UA per le donne; livelli di consumo al di sopra di queste soglie sono classificati come “consumo binge”.

Ugualmente l'assunzione di bevande alcoliche fuori pasto è considerata modalità di consumo a rischio, perché determina livelli più elevati di alcolemia, a parità di quantità consumate, e si associa anche a molteplici effetti nocivi cronici.

L'OMS elenca il consumo fuori pasto tra i fattori che determinano un aumento della mortalità, perciò, lo include nel calcolo dell'indice *Patterns of drinking score*, che caratterizza sinteticamente il rischio complessivo alcol-correlato.

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

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

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

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

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

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

## Definizioni operative degli indicatori su consumo di alcol

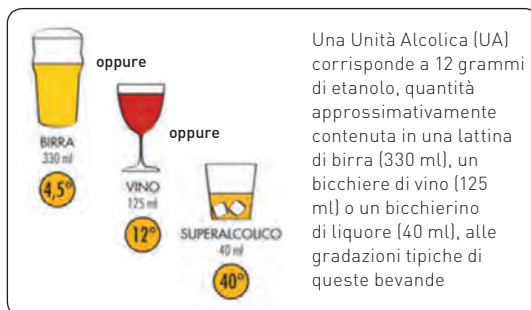
### Gli indicatori PASSI

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

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

### Gli indicatori PASSI d'Argento

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



## I dati sul consumo di alcol: l'evoluzione temporale e le caratteristiche socio-demografiche

Nel biennio 2023-2024, in Italia meno della metà degli adulti di età compresa tra i 18 e i 69 anni (42%) dichiara di non consumare bevande alcoliche, ma 1 persona su 6 (18%) ne fa un consumo definito a “maggior rischio” per la salute, per quantità e/o modalità di assunzione: il 9% per consumi episodici eccessivi, *binge drinking* (5 o più Unità Alcoliche – UA in una unica occasione per gli uomini e 4 o più UA per le donne), il 10% per consumo alcolico esclusivamente/prevalentemente fuori pasto e il 2% per un consumo abituale elevato (3 o più UA medie giornaliere per gli uomini e 2 o più UA per le donne) (Tab. 10).

Un dato preoccupante riguarda l'assunzione di alcol in condizioni di assoluta controindicazione, come in presenza di patologie croniche del fegato o durante la gravidanza: fra gli intervistati nel biennio 2023-2024 il 48% fra gli adulti con patologie epatiche dichiarano di consumare alcol; anche il 10% delle donne in gravidanza riferisce di aver consumato alcol nei 30 giorni precedenti l'intervista, fra quelle che allattano al seno la quota aumenta al 22% (Tab. 10).

L'attenzione degli operatori sanitari al problema dell'eccessivo consumo di alcol appare ancora troppo bassa: nel biennio 2023-2024, riferisce di aver ricevuto il consiglio di bere meno appena il 7% dei consumatori 18-69enni a “maggior rischio” (Tab. 10).

Il consumo di alcol a “maggior rischio”, che dà conto complessivamente del consumo che espone a maggiori rischi per la salute per modalità e quantità consumate, è più frequente fra i giovani e in particolar modo i giovanissimi (fra i 18-24enni la quota raggiunge il 36%, nel biennio 2023-2024), fra gli uomini (22% vs 14% nelle donne) e fra le persone socialmente più avvantaggiate, senza difficoltà economiche (20% vs 16% di chi ha molte difficoltà economiche) o con un alto livello di istruzione (20% fra i laureati vs 7% fra chi ha, al più, la licenza elementare) e fra i residenti nelle Regioni

	%	IC95%	
Consumo alcol	57,7	57,3	58,2
Consumo a maggior rischio	17,8	17,5	18,2
Consumo binge	9,0	8,7	9,2
Consumo fuori pasto	10,4	10,1	10,7
Consumo abituale elevato	1,8	1,7	1,9
Consumo di alcol in persone con malattie del fegato	47,7	43,5	52,0
Consumo di alcol in donne in gravidanza	9,8	6,3	15,0
Consumo di alcol in donne in allattamento	22,4	17,7	27,8
Consiglio medico di bere meno:			
Riferito da consumatori “a maggior rischio”	7,0	6,6	7,8

**TABELLA 10. Consumo di alcol fra gli adulti di 18-69 anni residenti in Italia.**  
Prevalenze medie annue e relativi Intervalli di Confidenza al 95%. PASSI 2023-2024.

settentrionali (24% vs 17% nel Centro e 13% nel Meridione). Più alto il consumo di alcol “a maggior rischio” fra i cittadini italiani rispetto ai cittadini stranieri (18% vs 15%), sebbene vi siano notevoli differenze nel consumo di alcol fra i cittadini stranieri per Paese di provenienza.

Così diversamente dagli altri fattori di rischio comportamentali, il consumo di alcol si caratterizza proprio per essere più frequente fra le classi sociali più abbienti, senza difficoltà economiche e/o con livelli di istruzione elevati, riflettendo in parte la cultura del bere delle terre dei vini del Nord e in particolare del Nord Est del Paese.

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

Nel tempo il consumo di alcol a “maggior rischio” nella popolazione adulta sembra stabile, ma questo è il risultato di direttrici diverse, che si muovono diversamente nei sottogruppi della popolazione e sulle quali ha avuto un impatto non trascurabile la pandemia di Covid-19.

Analizzando la serie storica del consumo a “maggior rischio”, nei 10 anni precedenti la pandemia si osservavano tendenze diverse: una riduzione fra gli uomini ma un aumento fra le donne; una tendenza alla riduzione nel Centro-Sud del Paese, ma un aumento nelle Regioni settentrionali; una lieve riduzione fra i 50-69enni, ma una sostanziale stabilità fra i più giovani di 18-24 anni (fra i quali il dato resta quasi tre volte più elevato che nel resto della popolazione) (Fig. 6). Questi andamenti sono principalmente sostenuti dalle due componenti più rilevanti dell’indicatore composito del bere “a maggior rischio”, ovvero il *binge drinking* e il bere prevalentemente o esclusi-

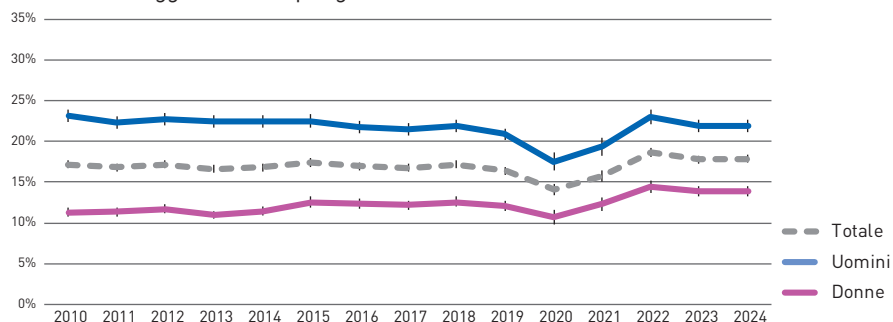
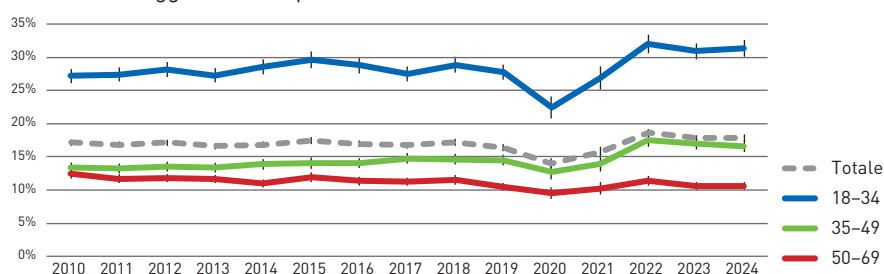
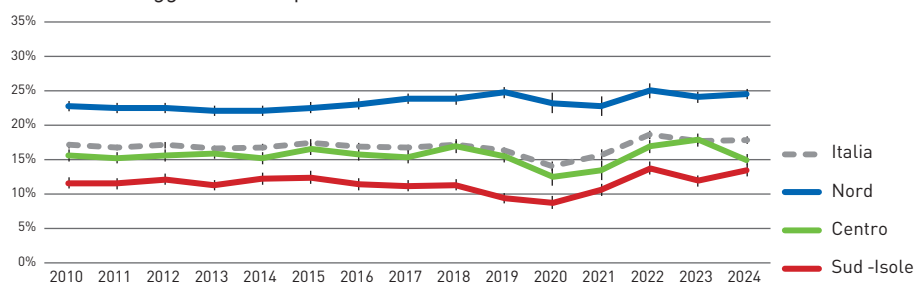
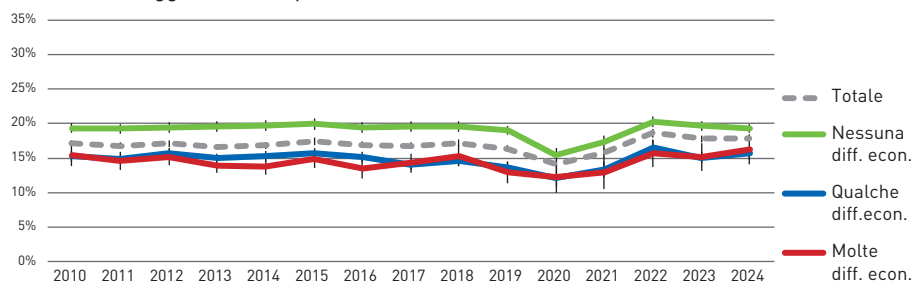
vamente fuori pasto, entrambi tendenzialmente in aumento, con ritmi diversi in quasi tutti i sottogruppi della popolazione. Al contrario, il consumo abituale elevato andava disegnando, in tutto il periodo pre-pandemico, una chiara tendenza alla riduzione ovunque e in tutti i sottogruppi della popolazione (Fig. 7-9).

In questo scenario i dati raccolti in piena pandemia da Covid-19, segnano un cambiamento significativo nei trend. Le chiusure dei locali e le restrizioni imposte per il contenimento dei contagi da Sars-Cov-2 nel 2020 hanno ridotto le occasioni di socialità e del bere in compagnia, di conseguenza si sono ridotti significativamente il consumo binge e il consumo fuori pasto nel corso del 2020, tuttavia già nel 2021 tornano a risalire, nel 2022 hanno già raggiunto e talvolta superato i valori osservati nel periodo pre-pandemico ma nel 2023 e nel 2024 questo effetto “rimbalzo” sembra esaurirsi e i valori tornare a livelli in linea con quanto atteso dai trend osservati fino alla pandemia (Fig. 7-8).

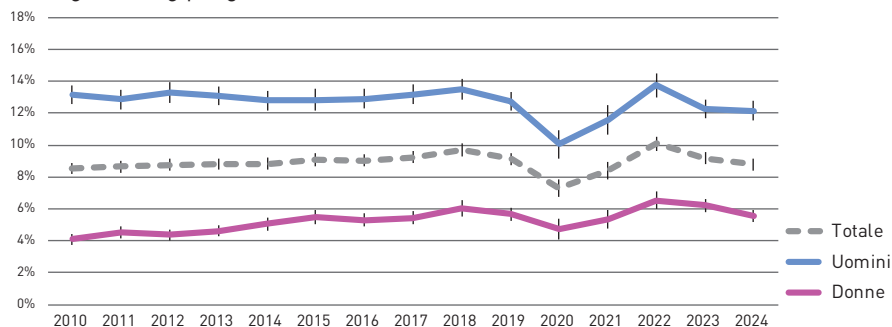
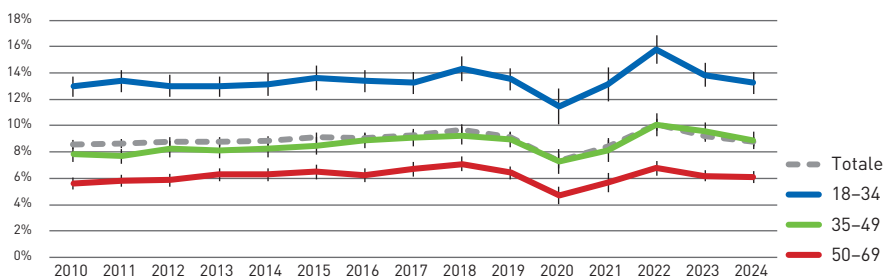
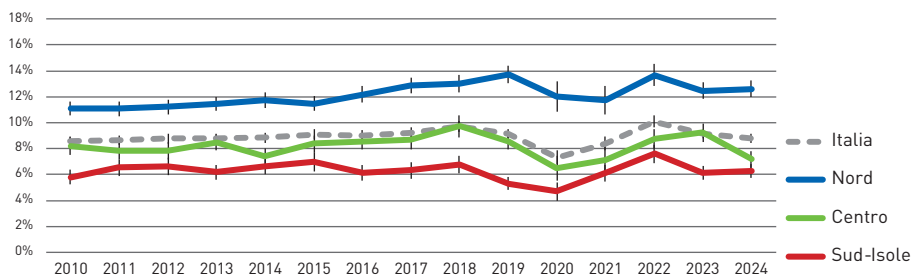
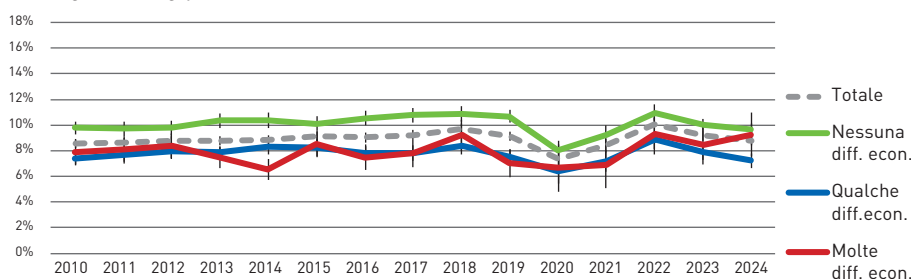
Se il binge drinking e il bere fuori pasto si riducono nel 2020 in piena pandemia, per poi tornare ai livelli attesi dal trend osservato prima della pandemia, il consumo abituale elevato inverte la sua tendenza e in pandemia aumenta, torna poi a livelli in linea con i valori pre-pandemici ma di fatto fa registrare un rallentamento nel trend in riduzione che si andava osservando prima del Covid-19 (Fig. 9).

Con l'età si riduce il consumo a rischio anche se non diventa trascurabile e fra gli ultra65enni, per i quali le indicazioni OMS sul consumo alcolico medio giornaliero fissano la soglia a 1 UA al giorno (equivalente, ad esempio, ad un bicchiere di vino), il 20% ne fa un consumo moderato (sotto la soglia indicata a rischio) ma il 17% ne fa un consumo a rischio per la salute. Tuttavia, di questi la maggior parte (complessivamente il 10%) non supera le 2 UA al giorno e questo fa pensare che si tratti del bere (il bicchiere di vino) durante i pasti, abitudine acquisita nel corso della vita che, si può immaginare, non venga percepita come rischiosa per la salute (PASSI d'Argento 2023-2024).

Anche fra gli ultra65enni è preoccupante la quota di persone che assume alcol pur avendo una controindicazione assoluta (il 29% delle persone affette da malattie croniche del fegato riferisce di consumare alcol abitualmente) e si conferma una scarsa attenzione da parte degli operatori sanitari al consumo di alcol dei loro assistiti (solo l'8% degli ultra65enni intervistati che fa un consumo di alcol considerato a rischio per la salute riferisce di aver ricevuto il consiglio di bere meno da un medico o da un operatore sanitario).

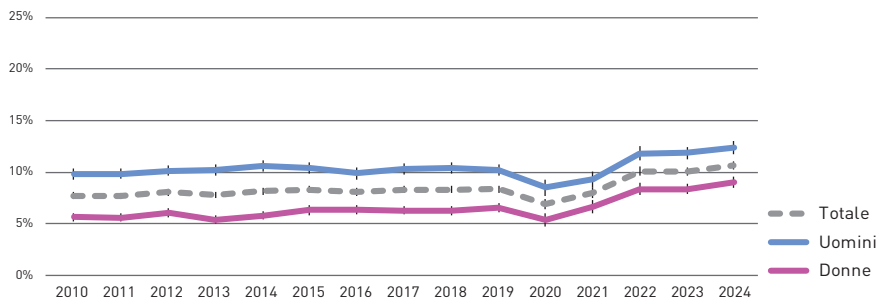
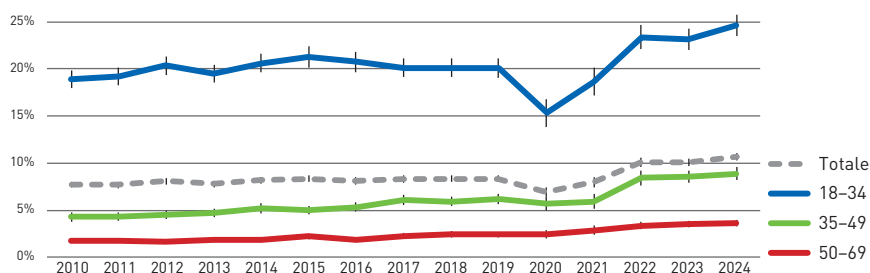
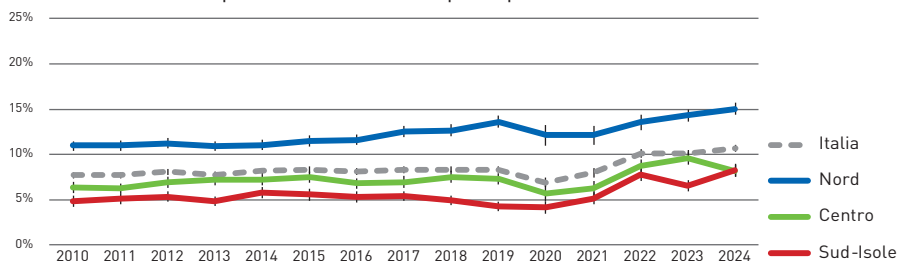
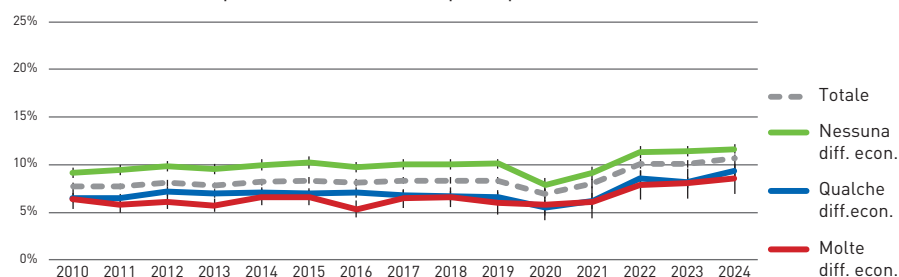
**A. Alcol "a maggior rischio" per genere****B. Alcol "a maggior rischio" per classe di età****C. Alcol "a maggior rischio" per area di residenza****D. Alcol "a maggior rischio" per difficoltà economiche**

**FIGURA 6.** Consumo di alcol a "maggior rischio" fra gli adulti di 18-69 anni residenti in Italia: trend temporali per genere (A), classi di età (B), macroarea di residenza (C) e difficoltà economiche (D). Prevalenze annue e relativi Intervalli di Confidenza al 95%. PASSI 2010-2024.

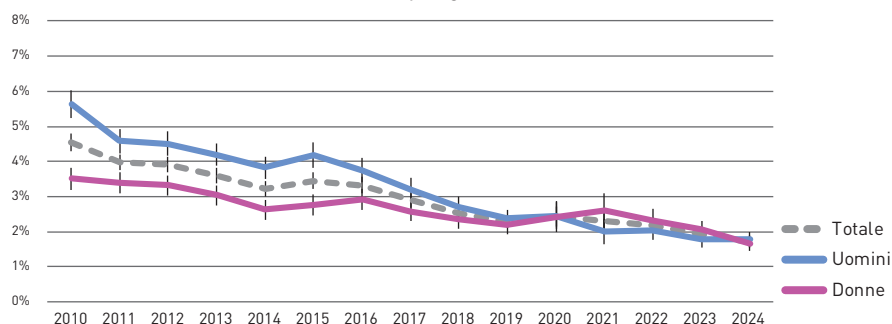
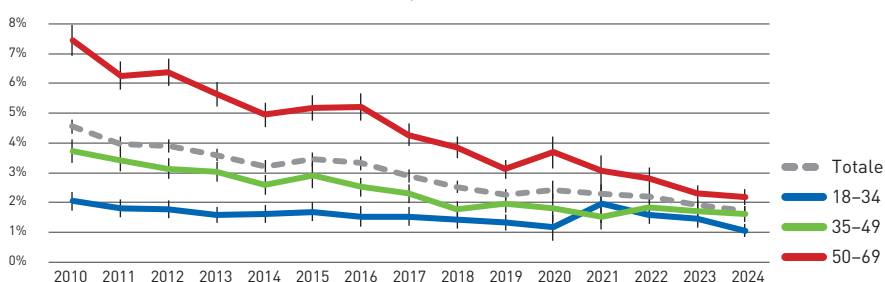
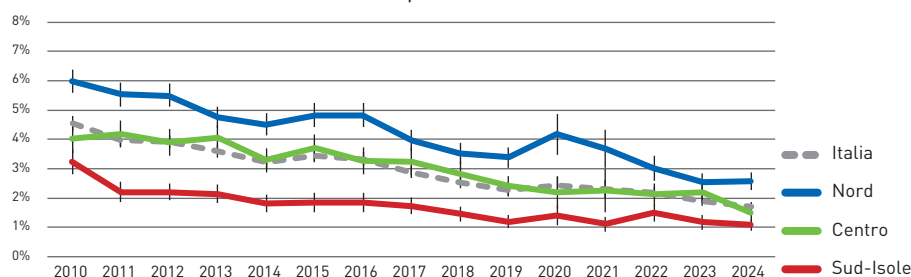
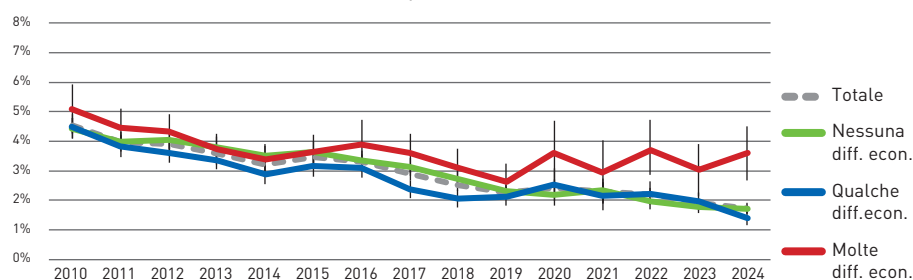
**A. Binge drinking per genere****B. Binge drinking per classe di età****C. Binge drinking per area di residenza****D. Binge drinking per difficoltà economiche**

**FIGURA 7. Binge drinking fra gli adulti di 18-69 anni residenti in Italia: trend temporali per genere (A), classi di età (B), macroarea di residenza (C) e difficoltà economiche (D). Prevalenze annue e relativi Intervalli di Confidenza al 95%. PASSI 2010-2024.**



**A. Consumo alcolico prevalentemente fuori pasto per genere****B. Consumo alcolico prevalentemente fuori pasto per classe di età****C. Consumo alcolico prevalentemente fuori pasto per area di residenza****D. Consumo alcolico prevalentemente fuori pasto per difficoltà economiche**

**FIGURA 8. Consumo alcolico prevalentemente/esclusivamente fuori pasto fra gli adulti di 18-69 anni: trend temporali per genere (A), classi di età (B), macroarea di residenza (C) e difficoltà economiche (D). Prevalenze annue e relativi Intervalli di Confidenza al 95%. PASSI 2010-2024.**

**A. Consumo alcolico "abituale elevato" per genere****B. Consumo alcolico "abituale elevato" per classe di età****C. Consumo alcolico "abituale elevato" per area di residenza****D. Consumo alcolico "abituale elevato" per difficoltà economiche**

**FIGURA 9.** Consumo di alcol "abituale elevato" fra gli adulti di 18-69 anni residenti in Italia: trend temporali per genere (A), classi di età (B), macroarea di residenza (C) e difficoltà economiche (D). Prevalenze annue e relativi Intervalli di Confidenza al 95%. PASSI 2010-2024.

I dati sul consumo di alcol: le differenze regionali

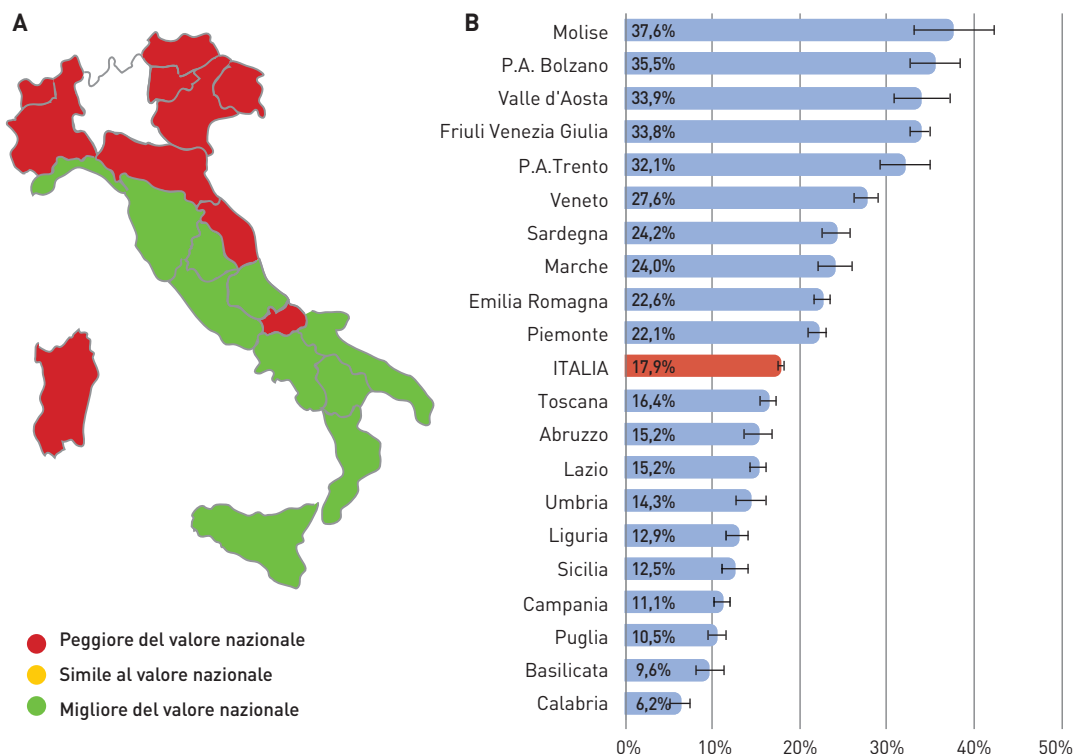
La variabilità regionale nel consumo alcolico è molto ampia e mostra le Regioni settentrionali, in particolare del Nord-Est, in testa alla classifica delle Regioni con le più alte quote di consumatori di alcol a “maggior rischio”; tuttavia il Molise si distingue per avere le percentuali di consumatori di alcol a “maggior rischio” e “binge drinkers” più alte della media nazionale. Anche la Sardegna, fra le Regioni meridionali si distingue per un’alta prevalenza di consumatori di alcol a “maggior rischio” e “binge drinkers”.

Nella Tabella 11 vengono indicate le prevalenze (grezze e standardizzate per età) medie annue del biennio 2023-2024 di consumatori di alcol a “maggior rischio” e di *binge drinkers* per Regione di residenza. Nella Figura 10 vengono mostrate le prevalenze standardizzate per età del consumo di alcol “a maggior rischio”, in un confronto diretto fra Regioni e di ciascuna Regione rispetto al dato medio nazionale.

	Prevalenze Grezze						Prevalenze standardizzate per età					
	Consumatori alcol a maggior rischio			Binge Drinkers			Consumatori alcol a maggior rischio			Binge Drinkers		
	%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%	
Piemonte	22,0	20,9	23,1	12,2	11,3	13,1	22,1	21,0	23,2	12,2	11,3	13,1
Valle d'Aosta	34,8	31,6	38,2	14,4	11,9	17,2	33,9	30,8	37,2	13,6	11,2	16,5
Lombardia												
P.A.Bolzano	36,1	33,2	39,1	18,6	16,2	21,2	35,5	32,8	38,4	17,9	15,6	20,4
P.A.Trento	32,3	29,5	35,1	16,9	14,8	19,4	32,1	29,3	35,0	16,8	14,6	19,2
Veneto	27,3	26,0	28,7	13,6	12,6	14,6	27,6	26,4	29,0	13,7	12,7	14,8
Friuli Venezia Giulia	33,3	32,2	34,4	16,6	15,7	17,5	33,8	32,7	34,9	16,8	15,9	17,7
Liguria	12,4	11,2	13,7	6,6	5,7	7,7	12,9	11,7	14,2	6,7	5,7	7,8
Emilia Romagna	22,4	21,4	23,4	11,4	10,7	12,3	22,6	21,6	23,6	11,5	10,7	12,3
Toscana	16,2	15,3	17,1	7,4	6,8	8,1	16,4	15,6	17,4	7,5	6,9	8,2
Umbria	14,2	12,6	16,0	6,2	5,1	7,5	14,3	12,7	16,1	6,4	5,2	7,7
Marche	23,9	22,0	25,9	13,9	12,3	15,6	24,0	22,1	26,0	14,1	12,5	15,8
Lazio	15,1	14,1	16,1	7,5	6,8	8,3	15,2	14,2	16,2	7,5	6,8	8,3
Abruzzo	15,2	13,8	16,8	9,1	8,0	10,4	15,2	13,7	16,9	9,1	8,0	10,5
Molise	36,6	32,1	41,3	25,7	21,8	30,0	37,6	33,1	42,3	28,5	24,3	33,1
Campania	11,7	10,7	12,7	5,4	4,7	6,2	11,1	10,1	12,1	5,3	4,6	6,1
Puglia	10,7	9,7	11,7	5,5	4,8	6,3	10,5	9,6	11,6	5,5	4,8	6,3
Basilicata	10,2	8,7	11,8	3,2	2,4	4,3	9,6	8,1	11,4	3,1	2,3	4,2
Calabria	6,4	5,3	7,8	5,0	4,0	6,3	6,2	5,2	7,5	5,0	4,0	6,2
Sicilia	12,5	10,9	14,3	3,6	2,7	4,6	12,5	11,0	14,2	3,6	2,8	4,6
Sardegna	23,3	21,8	24,9	14,9	13,7	16,2	24,2	22,7	25,8	15,3	14,0	16,7
Italia	17,8	17,5	18,2	9,0	8,7	9,2	17,9	17,5	18,2	9,0	8,8	9,2

**TABELLA 11.** Consumo di alcol a “maggior rischio” e consumo binge tra i 18-69enni per Regione di residenza (dati grezzi e standardizzati per età e relativi Intervalli di Confidenza al 95%). PASSI 2023-2024.

I dati standardizzati consentono un corretto confronto fra Regioni con diverse strutture per età delle popolazioni.



**FIGURA 10.** Consumo di alcol a “maggiore rischio” fra i 18-69enni per Regione di residenza (dati standardizzati per età): confronto rispetto al valore nazionale (A) e prevalenze regionali (B). PASSI 2023-2024.

Nota: La Regione Lombardia non partecipa alla sorveglianza PASSI dal 2017.

## Attività fisica

### L'impatto dell'attività fisica sulla salute

È ampiamente riconosciuto in letteratura come l'attività fisica rappresenti uno degli strumenti più importanti per la prevenzione delle malattie croniche non trasmissibili e sia in grado di sostenere e rafforzare il benessere psico-fisico e di migliorare la qualità della vita delle persone, a tutte le età.

Numerosi studi dimostrano che l'attività fisica è in grado di ridurre i rischi legati all'insorgenza e alla progressione di malattie come il diabete mellito di tipo 2, le malattie cardiovascolari, l'ictus, ma è anche associata ad una riduzione del rischio oncologico complessivo. L'attività fisica rappresenta un fattore protettivo per il tumore del colon-retto e della mammella, fra le donne in menopausa, ma importanti studi hanno dimostrato che è protettiva anche per diverse altre forme tumorali a parità di eccesso ponderale e abitudine tabagica (come l'adenocarcinoma dell'esofago, il tumore del fegato, del polmone, del rene, dello stomaco a livello del cardias, dell'endometrio, della leucemia mieloide, del mieloma, dei tumori della zona testa-collo e della vescica).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomandava fino al 2020 a adulti e ultra 65enni di praticare almeno 150 minuti a settimana di attività fisica moderata, o 75 minuti di attività intensa, o combinazioni equivalenti delle due modalità.

In questa sessione gli indicatori su attività fisica fanno riferimento alle raccomandazioni OMS, attualmente in vigore<sup>12</sup>.

### **Gli indicatori PASSI e PASSI d'Argento sull'attività fisica**

In PASSI, le informazioni sull'intensità e il tempo dedicato all'attività fisica, nel tempo libero (non solo sportiva) e durante l'attività lavorativa, consentono di stimare i livelli complessivi di attività fisica delle persone adulte secondo le attuali raccomandazioni OMS e distinguerle in persone "fisicamente attive" che rispondono alle raccomandazioni OMS, persone "parzialmente attive" che svolgono qualche forma di attività fisica, moderata o intensa, senza raggiungere i livelli settimanali raccomandati dall'OMS e persone completamente "sedentarie". Il riferimento temporale è relativo ai trenta giorni precedenti l'intervista.

In PASSI d'Argento l'attività fisica praticata dagli ultra 65enni, viene valutata attraverso il "Physical Activity Scale for Elderly" (PASE)<sup>16,17</sup>, uno strumento validato a livello internazionale e specifico per la popolazione anziana, che considera tutti i tipi di attività comunemente svolte da persone di questa età, dalle attività di svago e sportive (strutturate e non) alle attività casalinghe (lavori domestici, giardinaggio, cura dell'orto o prendersi cura di altre persone) fino a eventuali attività lavorative non sedentarie. Per ogni intervistato il PASE restituisce un punteggio numerico che tiene conto del tipo di attività svolta nei 7 giorni precedenti l'intervista, della sua intensità e del tempo dedicatovi. A valori elevati di PASE corrispondono elevati livelli di attività fisica.

Il PASE è uno strumento molto specifico che, da una parte permette di "quantificare" l'attività fisica svolta dall'anziano e valutarne i cambiamenti nel tempo (anche quando contenuti) per tipo di attività, ma dall'altra può risultare complesso e di non semplice comparazione.

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

Utilizzando le informazioni del questionario PASE e la stima dei punteggi PASE per le attività domestiche, gli ultra65enni eleggibili (autonomi nella deambulazione e nella capacità di sostenere l'intervista senza l'aiuto di una persona di fiducia) sono classificati secondo i livelli dell'attività fisica raccomandati dall'OMS in persone "fisicamente attive" i cui livelli di attività fisica rispondono alle raccomandazioni OMS, persone "parzialmente attive" che praticano attività fisica senza raggiungere i livelli raccomandati e persone completamente "sedentarie".

In queste definizioni entrano in gioco tutte le attività (di svago e sportive, casalinghe e lavorative che richiedono uno sforzo fisico) rilevate nel questionario PASE, con esclusione della sola attività riferita come "passeggiata o uscita per portare a spasso il cane" considerata poco significativa e non riconducibile alle indicazioni date dall'OMS in merito ai livelli raccomandati.

## Definizioni operative degli indicatori PASSI e PASSI d'Argento sull'attività fisica

### Gli indicatori PASSI

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

- **Persone fisicamente attive:**

coloro che praticano settimanalmente almeno 150 minuti di attività fisica moderata o 75 minuti di attività intensa o combinazioni equivalenti delle due modalità (assumendo che i minuti di attività intensa valgano il doppio di quella moderata), oppure coloro che svolgono un lavoro regolare (ovvero continuativo nel tempo) che richiede un notevole sforzo fisico (come il manovale,

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

- **Persone parzialmente attive:**

coloro che svolgono qualche attività fisica moderata o intensa nel tempo libero ma senza raggiungere i livelli settimanali raccomandati dall'OMS, oppure non fanno alcuna attività fisica nel tempo libero ma svolgono un lavoro regolare (continuativo) che richiede un moderato sforzo fisico (come l'operaio in fabbrica, il cameriere, l'addetto alle pulizie).

- **Persone sedentarie:**

coloro che non praticano attività fisica nel tempo libero e non lavorano o svolgono un lavoro sedentario o uno che pur richiedendo uno sforzo fisico (moderato o pesante) non è regolare e continuativo nel tempo.

### Gli indicatori PASSI d'Argento

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

- **Persone fisicamente attive:**

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

- **Persone parzialmente attive:**

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

- **Persone sedentarie:**

coloro che non rispondono alle definizioni precedenti, ovvero non hanno fatto alcuna attività fisica e con le sole attività domestiche hanno un punteggio PASE inferiore al 50° percentile.

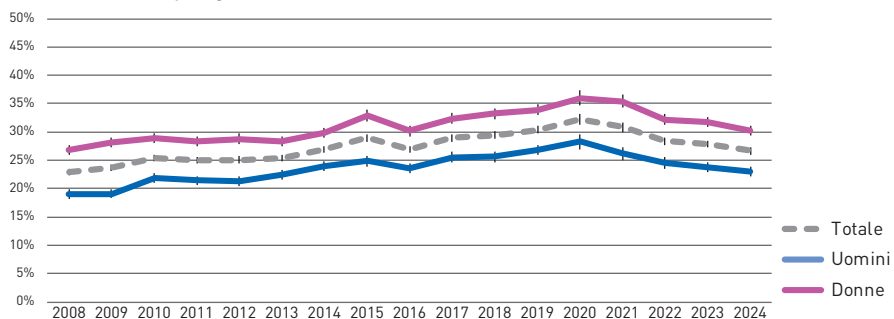
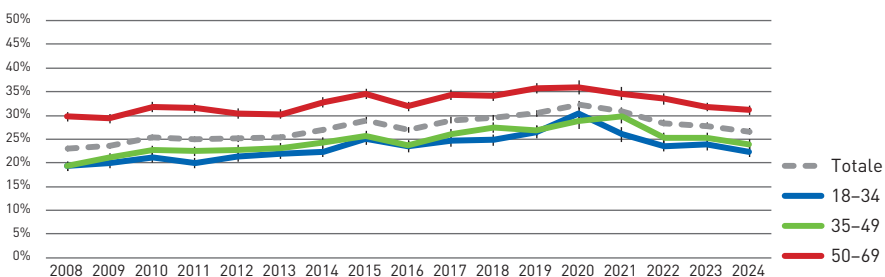
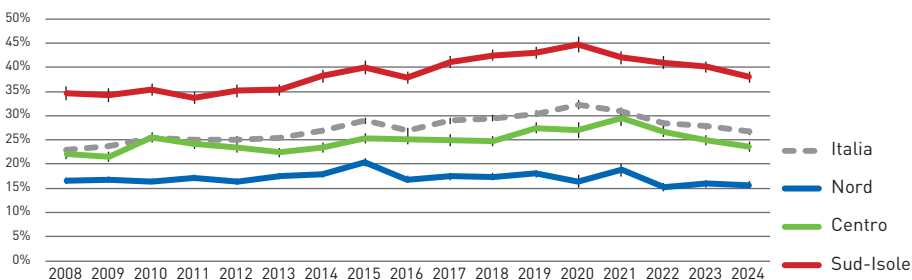
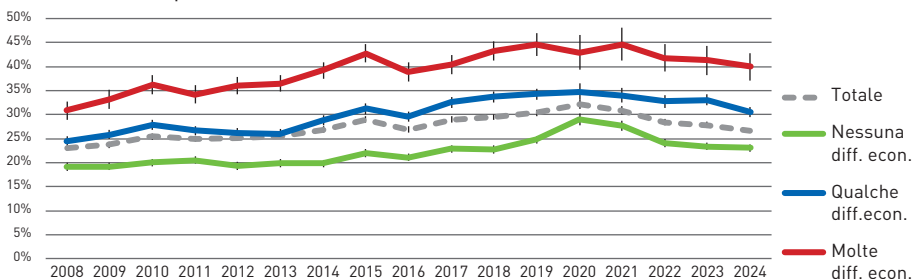
### IL PASE

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

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

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

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

**A. Sedentarietà per genere****B. Sedentarietà per classe di età****C. Sedentarietà per area di residenza****D. Sedentarietà per difficoltà economiche**

**FIGURA 11.** Sedentarietà fra gli adulti di 18-69 anni residenti in Italia: trend temporali per genere (A), classi di età (B), macroarea di residenza (C) e difficoltà economiche (D). Prevalenze annue e relativi Intervalli di Confidenza al 95%. PASSI 2008-2024.

## I dati sull'attività fisica: l'evoluzione temporale e le caratteristiche socio-demografiche

Secondo i livelli di attività fisica attualmente raccomandati dall'OMS, nel biennio 2023-2024 il 49% della popolazione adulta in Italia può essere classificata come “fisicamente attiva”, il 24% “parzialmente attiva” ma il 27% è completamente “sedentaria” (svolge un lavoro sedentario e non pratica alcuna attività fisica nel tempo libero).

La sedentarietà è più frequente fra le donne (31% vs 23% fra gli uomini), aumenta con l'età (23% fra 18-34enni vs 31% fra i 50-69enni), disegna un chiaro gradiente geografico a sfavore delle Regioni del Meridione (39% vs 24% nel Centro e 16% nel Nord) e un gradiente sociale a svantaggio delle persone con maggiori difficoltà economiche (fra le quali raggiunge il 41% vs 23% fra chi non riferisce difficoltà economiche) o basso

	Prevalenze Grezze								
	Attivi			Parzialmente attivi			Sedentari		
	%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%	
Piemonte	55,1	53,8	56,5	27,1	25,9	28,3	17,8	16,8	18,8
Valle d'Aosta	59,5	56,0	63,0	18,6	15,9	21,6	21,9	19,1	25,1
Lombardia									
P.A.Bolzano	73,0	70,2	75,7	19,8	17,5	22,4	7,1	5,7	9,0
P.A.Trento	66,8	63,7	69,8	19,3	16,9	22,0	13,9	11,8	16,3
Veneto	56,9	55,4	58,4	28,6	27,3	30,0	14,5	13,4	15,6
Friuli Venezia Giulia	72,3	71,3	73,3	19,7	18,8	20,7	8,0	7,4	8,6
Liguria	52,2	50,1	54,3	24,6	23,0	26,4	23,2	21,5	25,1
Emilia Romagna	55,6	54,4	56,8	28,3	27,2	29,4	16,2	15,3	17,1
Toscana	51,2	50,0	52,4	24,5	23,5	25,6	24,3	23,3	25,4
Umbria	45,5	43,1	47,9	27,6	25,5	29,8	26,9	24,9	29,1
Marche	54,7	52,4	57,0	29,6	27,5	31,7	15,7	14,1	17,5
Lazio	50,1	48,7	51,4	23,8	22,6	25,0	26,1	25,0	27,3
Abruzzo	39,7	37,7	41,7	25,0	23,2	26,8	35,4	33,5	37,3
Molise	55,7	51,1	60,1	25,2	21,3	29,4	19,2	16,0	22,9
Campania	40,2	38,7	41,6	18,1	16,9	19,3	41,8	40,3	43,3
Puglia	38,4	37,0	39,9	20,4	19,2	21,7	41,2	39,7	42,7
Basilicata	46,4	43,8	49,1	18,7	16,6	21,0	34,9	32,5	37,4
Calabria	33,7	31,3	36,2	14,7	12,9	16,7	51,6	49,1	54,1
Sicilia	40,2	37,9	42,6	21,5	19,5	23,7	38,3	35,9	40,7
Sardegna	56,8	55,0	58,5	22,5	21,1	24,1	20,7	19,4	22,1
<b>Italia</b>	<b>49,2</b>	<b>48,8</b>	<b>49,7</b>	<b>23,5</b>	<b>23,2</b>	<b>23,9</b>	<b>27,2</b>	<b>26,8</b>	<b>27,7</b>

**TABELLA 12.** Attività fisica tra i 18-69enni per Regione di residenza (dati grezzi e standardizzati per età e relativi Intervalli di Confidenza al 95%. PASSI 2023-2024.



livello di istruzione (47% fra chi ha al più la licenza elementare vs 24% fra i laureati).

Dopo più di dieci anni di incremento costante e significativo, il trend della sedentarietà cambia direzione dopo il 2020 mostrando una progressiva e continua riduzione di oltre 5 punti percentuali in soli 4 anni (dal 32% del 2020 a meno del 27% nel 2024). Questa riduzione coinvolge tutti i gruppi della popolazione sebbene con ritmi diversi; coinvolge in eguale misura uomini e donne, maggiormente i più giovani e i residenti nel Centro Sud, ma meno le persone socialmente più svantaggiate (Fig. 11).

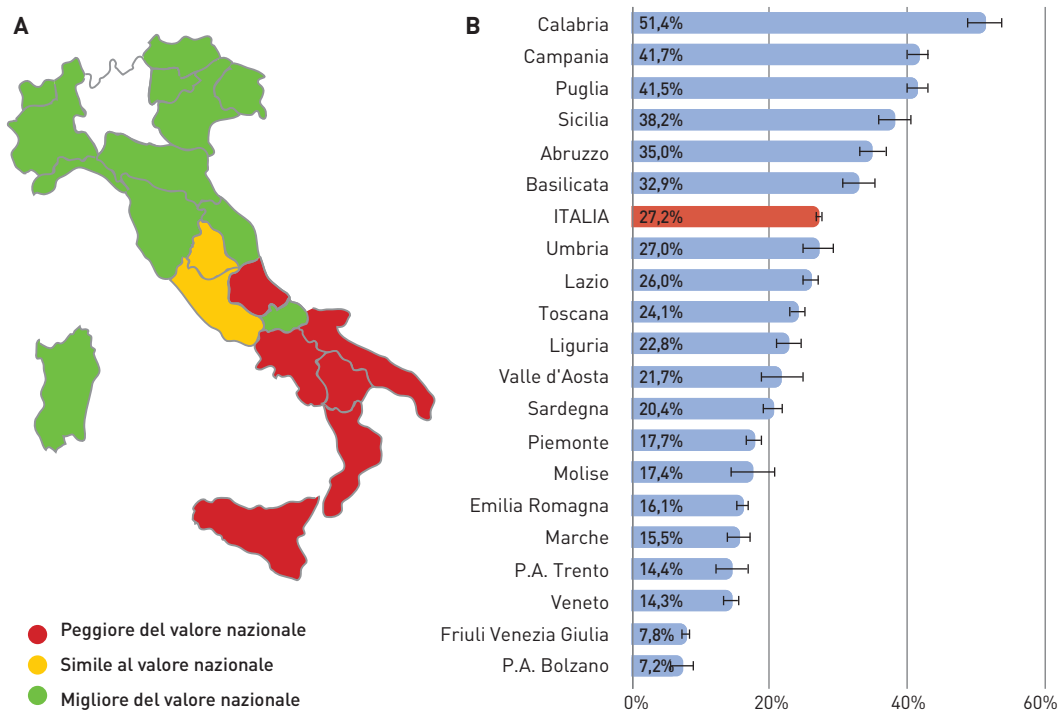
Troppo bassa appare l'attenzione degli operatori sanitari al problema della scarsa attività fisica, anche nei confronti di persone in eccesso ponderale o con patologie croniche. Su 10 intervistati 3 riferiscono di aver ricevuto il consiglio, dal medico o da un operatore sanitario, di fare regolare attività fisica; fra le persone in eccesso ponderale questa quota raggiunge il 38% e fra le persone con patologie croniche il 46%.

#### Prevalenze standardizzate per età

Attivi			Parzialmente attivi			Sedentari		
%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%	
55,2	53,9	56,5	27,1	25,9	28,3	17,7	16,7	18,8
59,3	55,8	62,7	19,1	16,3	22,2	21,7	18,8	24,9
72,7	69,8	75,4	20,1	17,7	22,7	7,2	5,7	9,0
66,4	63,3	69,4	19,2	16,8	21,9	14,4	12,3	16,8
57,1	55,6	58,5	28,6	27,3	30,0	14,3	13,3	15,4
72,3	71,3	73,3	19,9	18,9	20,8	7,8	7,2	8,5
52,3	50,2	54,3	24,9	23,2	26,7	22,8	21,1	24,6
55,7	54,5	57,0	28,2	27,1	29,3	16,1	15,2	16,9
51,5	50,3	52,7	24,4	23,4	25,5	24,1	23,1	25,2
45,5	43,0	47,9	27,5	25,4	29,7	27,0	24,9	29,3
54,8	52,5	57,1	29,7	27,6	31,8	15,5	13,9	17,2
50,2	48,9	51,6	23,8	22,6	25,0	26,0	24,9	27,2
39,9	37,9	42,0	25,1	23,3	27,0	35,0	33,1	36,9
57,5	52,9	61,9	23,7	20,0	27,9	17,4	14,4	20,8
40,0	38,5	41,4	18,4	17,2	19,7	41,7	40,2	43,2
37,9	36,5	39,4	20,6	19,3	21,8	41,5	40,1	43,0
48,7	46,1	51,4	18,3	16,3	20,6	32,9	30,6	35,4
33,9	31,5	36,3	14,8	13,0	16,7	51,4	48,9	53,8
40,1	37,8	42,3	21,7	19,7	23,8	38,2	36,0	40,6
57,2	55,4	58,9	22,4	20,9	24,0	20,4	19,1	21,9
49,3	48,8	49,7	23,6	23,2	24,0	27,2	26,7	27,6

Con l'avanzare dell'età l'inattività fisica diventa più frequente. Fra gli ultra65enni nel biennio 2023-2024 quasi il 42% di persone raggiunge i livelli di attività fisica raccomandati, il 22% svolge qualche forma di attività fisica senza raggiungere i livelli raccomandati ed è quindi definibile come "parzialmente attivo", mentre il 37% risulta completamente "sedentario". Queste stime si riferiscono al 72% del campione di intervistati autonomi nella deambulazione e nel sostenere l'intervista, ovvero eleggibili al PASE. La sedentarietà aumenta all'avanzare dell'età e raggiunge il 56% dopo gli 85 anni e, in linea con quanto emerge fra le generazioni più giovani, si confermano le differenze di genere a sfavore delle donne (40% vs 33% degli uomini), il gradiente geografico a sfavore del Sud (48% vs 32% del Nord) e il gradiente socioeconomico a sfavore delle persone con molte difficoltà economiche (46% vs 31% fra chi non ha alcuna difficoltà economica) e basso livello di istruzione (47% fra chi ha al più licenza elementare vs 27% fra i laureati) (PASSI d'Argento 2023-2024).

I livelli di attività fisica fra gli over65 sono per lo più ottenuti dal movimento prodotto nello svolgimento delle attività quotidiane, come attività domestiche, giardinaggio o cura dell'orto, oppure camminando, mentre molto meno frequentemente derivano da attività fisica strutturata, che pure sarebbe raccomandata anche a questa età, se le condizioni di salute lo consentissero.



**FIGURA 12.** Sedentarietà fra gli adulti 18-69enni per Regione di residenza (dati standardizzati per età): confronto rispetto al valore nazionale (A) e prevalenze regionali (B). PASSI 2023-2024.

Nota: La Regione Lombardia non partecipa alla sorveglianza PASSI dal 2017

## I dati sull'attività fisica: le differenze regionali

La variabilità regionale nell'attività fisica è ampia e mostra un gradiente Nord-Sud molto netto a sfavore delle Regioni meridionali, dove la quota di sedentari è fra le più alte.

Nella Tabella 12 vengono indicate le prevalenze (grezze e standardizzate per età) medie annue del biennio 2023-2024 di persone “fisicamente attive”, persone “parzialmente attive” (ovvero che praticano qualche forma di attività fisica senza però raggiungere i livelli raccomandati da OMS) e di persone completamente “sedentarie”, per Regione di residenza. Nella Figura 12 vengono mostrate le prevalenze standardizzate per età della sedentarietà, in un confronto diretto fra Regioni e di ciascuna Regione rispetto al dato medio nazionale.

## Eccesso ponderale

### L'impatto dell'eccesso ponderale sulla salute

Un tempo associata ai Paesi ad alto reddito, l'obesità è ora prevalente anche nei Paesi a basso e medio reddito raggiungendo proporzioni epidemiche a livello globale e rappresentando, secondo l'OMS, uno dei principali problemi di salute pubblica, nonostante il grado di malnutrizione esistente sul pianeta. Negli ultimi 40 anni, in molti Paesi, si è osservato un aumento del sovrappeso e dell'obesità, sia negli adulti che nei bambini, e dal 1975, secondo i dati forniti dall'OMS, il numero di persone obese nel mondo è triplicato. Le ultime stime a livello mondiale riportate dalla World Obesity Federation (pubblicate sul “World Obesity Atlas 2025”) suggeriscono tendenze ancora in aumento, tali da far stimare che nel 2030 fra gli adulti (di età  $\geq 20$  anni) si raggiungerà la quota di persone in eccesso ponderale, in sovrappeso o obese, pari al 50%, sia fra gli uomini che fra le donne, di cui obese 17% fra uomini e 22% fra le donne. Tutto questo si tradurrà in termini assoluti in circa 2,9 miliardi di adulti in tutto il mondo in eccesso ponderale, di cui 1,1 miliardi obese.

Annoverata fra le malattie endocrine, nutrizionali e metaboliche, l'obesità è una patologia complessa, ed è essa stessa fattore di rischio cardiovascolare perché associata all'insulino-resistenza, alla dislipidemia aterogena, all'ipertensione arteriosa e al diabete mellito di tipo II.

Sovrappeso e obesità sono anche un importante fattore di rischio oncologico poiché coinvolti nell'insorgenza dei tumori dell'esofago, del fegato, del pancreas, della colecisti e delle vie biliari, dell'endometrio e del rene. Inoltre, l'obesità predispone a conseguenze più gravi in caso di infezioni, a causa dei meccanismi neuroendocrini della risposta infiammatoria cronica del tessuto adiposo e dell'alterata risposta immunitaria; può causare disturbi muscoloscheletrici e coinvolge anche la sfera psicologica.

L'obesità, e più in generale l'eccesso ponderale, favorisce dunque l'insorgenza di numerose patologie e/o aggrava quelle preesistenti, riducendo la durata della vita e peggiorandone la qualità e nella sua forma severa può richiedere essa stessa un'assistenza ospedaliera.

Se l'obesità è una patologia complessa ed eterogenea, ha al contempo una natura multifattoriale e al suo sviluppo concorrono diversi fattori, sia genetici che “ambientali”. La componente genetica dell'obesità, rilevata in diversi studi, non si può ignorare e condiziona la capacità di perdere peso o di mantenerlo ad un livello ottimale, ma sono

l'alimentazione scorretta, con abitudini alimentari ipercaloriche e sbilanciate e una vita sedentaria a giocare il ruolo più rilevante.

### Gli indicatori PASSI e PASSI d'Argento sull'eccesso ponderale

Per valutare l'adiposità in clinica e nella sorveglianza si usano misure antropometriche: la plicometria, la circonferenza della vita e gli indici statura-ponderali. Nella sorveglianza epidemiologica il metodo comunemente usato si fonda sul calcolo dell'Indice di Massa Corporea o Body Mass Index (BMI) definito dal rapporto fra peso corporeo espresso in chilogrammi e altezza espressa in metri, elevata al quadrato ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ).

Sebbene, come nel caso di altre misure biologiche continue a cui sono associati rischi di malattie non esista un vero e proprio limite al di sotto del quale il rischio è assente, il valore soglia del BMI che definisce l'obesità è posto, a livello internazionale, a 30 ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ), dunque si classifica come obesa una persona con  $\text{BMI} \geq 30 \text{ Kg}/\text{m}^2$ . Si tratta di un valore individuato attraverso studi di morbidità effettuati su larga scala. Analogamente sono stati individuati i valori soglia per il sovrappeso ( $25 \leq \text{BMI} < 30$ ), per il sottopeso ( $\text{BMI} < 18,5$ ) e di conseguenza per il normopeso ( $18,5 \leq \text{BMI} < 25$ ).

Per calcolare l'indice di massa corporea nella sorveglianza di popolazione, come in PASSI e PASSI d'Argento, si utilizzano i dati di peso e altezza riferiti, che hanno il vantaggio della semplicità, economicità e rapidità della rilevazione, pur non essendo privi di limiti.

Molti studi hanno valutato la validità del BMI riferito, dimostrando un'accuratezza accettabile<sup>13-14</sup> e una elevata correlazione tra peso misurato e peso riferito, così come tra altezza misurata e altezza riferita<sup>15-22</sup>. La maggior parte degli studi, su campioni di popolazione, ha anche mostrato errori sistematici nella direzione delle dimensioni del corpo "preferite": gli uomini tendono a riferire un'altezza maggiore di quella misurata, le donne un peso inferiore a quello vero, le persone in sovrappeso tendono a riferire un peso inferiore a quello vero e gli anziani tendono a sovrastimare la propria altezza, anche il contesto socio-culturale ha una grande influenza in tal senso. Tuttavia, è dimostrato che se la prevalenza dell'obesità basata su dati riferiti è generalmente sottostimata rispetto a quella calcolata su dati misurati, è valida per valutare i trend temporali e le differenze territoriali.

### Definizioni operative degli indicatori su eccesso ponderale

#### Gli indicatori PASSI e PASSI d'Argento su peso corporeo

Gli indicatori sono basati sulla stima dell'indice di massa corporea o Body Mass Index ( $\text{BMI} = \text{Kg}/\text{m}^2$ ) sui valori autoriferiti dagli intervistati di peso e altezza.

- **Sottopeso:**  $\text{BMI} < 18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$
- **Normopeso:**  $18,5 \leq \text{BMI} < 25 \text{ kg}/\text{m}^2$
- **Eccesso ponderale:**  $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$  (persona in sovrappeso o obeso)
  - **Sovrappeso:**  $25 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg}/\text{m}^2$
  - **Obeso:**  $\text{BMI} \geq 30,0 \text{ kg}/\text{m}^2$

### I dati sull'eccesso ponderale: l'evoluzione temporale e le caratteristiche socio-demografiche

I dati riferiti dagli intervistati PASSI nel biennio 2023-2024 relativi a peso e altezza portano a stimare che il 43% degli adulti sia in eccesso ponderale: 33% in sovrappeso ( $25 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ ) e 10% obeso  $\text{BMI} \geq 30,0 \text{ kg}/\text{m}^2$ .

L'essere in eccesso ponderale fra gli adulti (ovvero essere in sovrappeso o obesi) è una caratteristica più frequente al crescere dell'età (coinvolge il 27% dei 18-34enni, il 42% dei 34-49enni e raggiunge il 53% dei 50-69enni), è più frequente fra gli uomini (52%) rispetto alle donne (34%), fra le persone socialmente più svantaggiate per difficoltà economiche (51% fra le persone che riferiscono di avere molte difficoltà economiche ad arrivare alla fine del mese e 31% fra chi non ha problemi economici) o per bassa istruzione (pari al 62% fra le persone con al più la licenza elementare e 33% fra i laureati). Anche la differenza per cittadinanza a sfavore dei cittadini stranieri è modesta ma statisticamente significativa.

Il gradiente geografico è a sfavore del Sud Italia e in alcune Regioni del Sud circa la metà della popolazione residente risulta in eccesso ponderale.

Le differenze di genere nell'eccesso ponderale sono determinate dalle differenze nel sovrappeso e meno da differenze nell'obesità che invece non è molto diversa fra uomini e donne; mentre le differenze sociali, per disponibilità economiche o istruzione, restano ampie e statisticamente significative nel sovrappeso e in particolar modo nell'obesità. Le differenze geografiche, a sfavore del Sud Italia, sono oggi per lo più sostenute dalle differenze della quota di persone in sovrappeso piuttosto che dalle differenze nella quota di persone obese, i cui valori oggi sono paragonabili fra Nord e Sud del Paese.

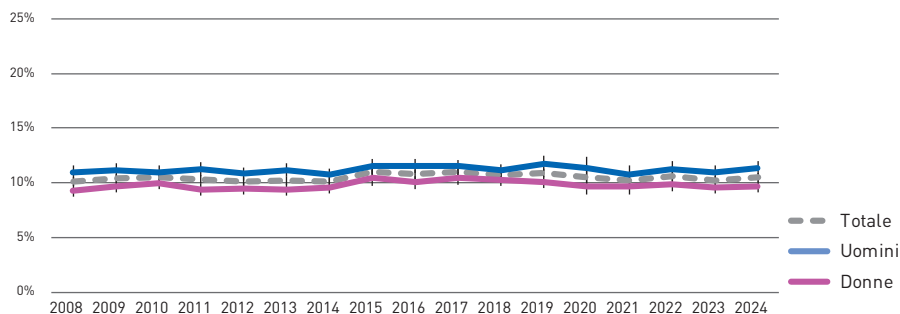
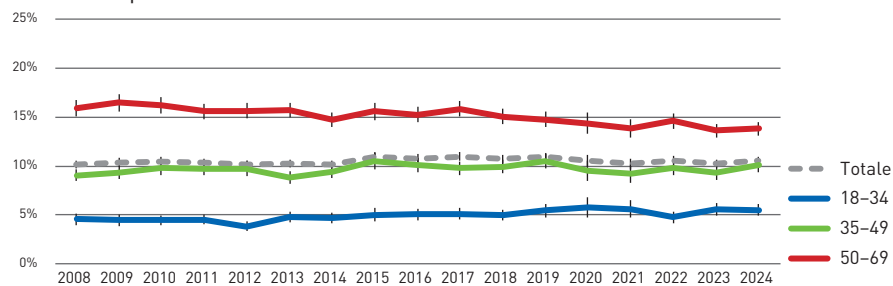
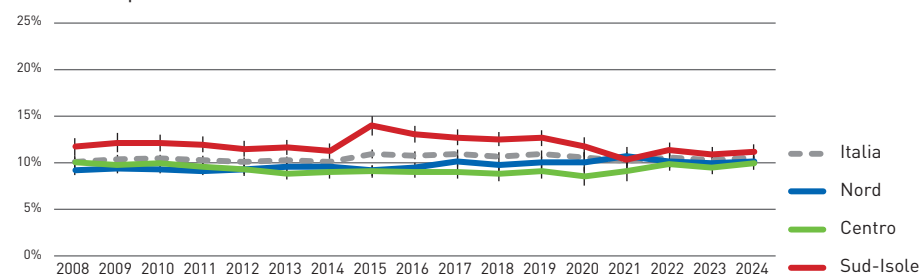
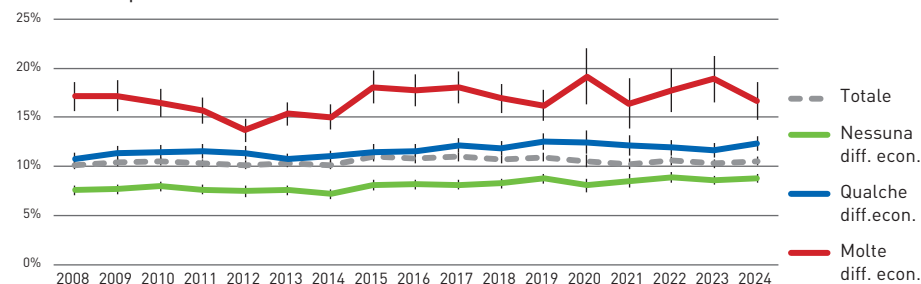
Dal 2008 le analisi temporali mostrano un aumento, modesto ma significativo, nell'eccesso ponderale a livello nazionale, sostenuto per lo più da un aumento, contenuto ma statisticamente significativo, dell'obesità nel Nord a fronte di una riduzione che ha avuto inizio negli anni più recenti nel Sud del Paese. (Fig. 13)

Bassa, e in riduzione nel tempo, l'attenzione degli operatori sanitari al problema: meno della metà degli intervistati (43%) riferisce di aver ricevuto dal proprio medico il consiglio di porre attenzione al peso corporeo. Inoltre, l'attenzione è indirizzata soprattutto alle persone obese (fra loro il 67% riferisce di aver ricevuto il consiglio di perdere peso), meno a quelle in sovrappeso (fra le quali solo il 35% riferisce di aver ricevuto lo stesso consiglio). Questo aspetto è molto importante perché quando il consiglio di mettersi a dieta arriva da parte di un medico incoraggia chi lo riceve a metterlo in pratica. Infatti, la quota di persone in eccesso ponderale che dichiara di seguire una dieta è significativamente maggiore fra coloro che hanno ricevuto il consiglio medico rispetto a quelli che non lo hanno ricevuto (47% vs 18%). Ancora meno frequente è il consiglio medico di praticare attività fisica per le persone in eccesso ponderale (33% fra le persone in sovrappeso e 51% fra le persone obese).

Se l'eccesso ponderale aumenta con l'età, perché aumenta sia il sovrappeso che l'obesità, esso diventa una condizione meno frequente superati i 75 anni poiché l'indice di massa corporea è soggetto a variazioni correlate a fattori biologici e patologici, e dopo questa età aumenta progressivamente la quota di persone che perdono peso indipendentemente dalla loro volontà, elemento questo potenzialmente fragilizzante.

Così se l'eccesso ponderale riguarda il 27% dei 18-34enni, sale progressivamente con l'età e raggiunge il 57% fra i 65-74enni, ma si riduce progressivamente dopo i 75 anni fino al 44% fra gli over 85enni.

Le differenze di genere e il gradiente sociale come quello geografico, in linea con quanto osservato per gli adulti, si confermano anche dopo i 65 anni (PASSI d'Argento 2023-2024).

**A. Obesità per genere****B. Obesità per classe di età****C. Obesità per area di residenza****D. Obesità per difficoltà economiche**

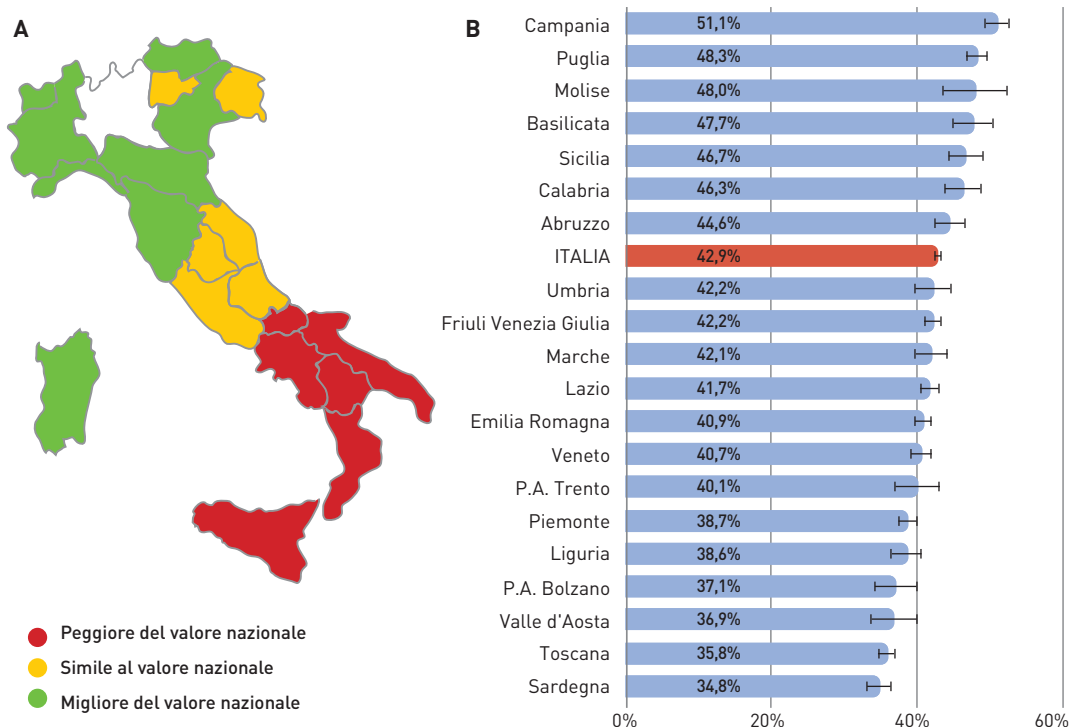
**FIGURA 13.** Obesità fra gli adulti di 18-69 anni residenti in Italia: trend temporali per genere (A), classi di età (B), macroarea di residenza (C) e difficoltà economiche (D). Prevalenze annue e relativi Intervalli di Confidenza al 95%. PASSI 2008-2024.

### I dati sull'eccesso ponderale: le differenze regionali

La variabilità regionale nell'eccesso ponderale è ampia e mostra fra le Regioni meridionali quelle con i valori più alti; in Regioni come Campania, Puglia o Molise, la metà della popolazione adulta risulta essere in eccesso ponderale.

La variabilità fra le Regioni è per lo più determinata dai valori di sovrappeso e meno dall'obesità.

Nella Tabella 13 vengono indicate le prevalenze (grezze e standardizzate per età) medie annue del biennio 2023-2024 dell'eccesso ponderale e delle sue due componenti di sovrappeso e obesità. Nella Figura 14 vengono mostrate le prevalenze standardizzate per età dell'eccesso ponderale, in un confronto diretto fra Regioni e di ciascuna Regione rispetto al dato medio nazionale.



**FIGURA 14.** Eccesso ponderale fra gli adulti di 18-69 anni per Regione di residenza (dati standardizzati per età): confronto rispetto al valore nazionale (A) e prevalenze regionali (B). PASSI 2022-2023.

Nota: La Regione Lombardia non partecipa alla sorveglianza PASSI dal 2017.

## Consumo di frutta e verdura

### Il consumo di frutta e verdura e la salute

Una nutrizione corretta costituisce uno degli elementi fondamentali per evitare l'insorgenza di numerose condizioni patologiche o per controllare l'evoluzione di malattie preesistenti. L'adozione di uno stile alimentare corretto e salutare si conferma un fattore protettivo per lo sviluppo di patologie cardiovascolari, respiratorie e neoplasie. Tra le cause di cancro prevenibili elencate nel WHO Global Status Report in NCDs, tutte relative allo stile di vita, vengono incluse l'inattività fisica, l'eccesso ponderale ma anche il basso consumo di frutta e verdura, di fibre e di calcio assunti con la dieta<sup>23</sup>.

Frutta e verdura sono alimenti privi di grassi e ricchi di vitamine, minerali e fibre

	Prevalenze Grezze								
	Eccesso ponderale (Sovrappeso o Obeso)			Sovrappeso			Obesità		
	%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%	
Piemonte	39,0	37,8	40,3	30,1	28,9	31,3	8,9	8,2	9,7
Valle d'Aosta	36,9	33,9	40,0	29,7	26,9	32,7	7,1	5,5	9,2
Lombardia									
P.A.Bolzano	37,1	34,3	40,1	29,7	27,0	32,6	7,4	5,9	9,2
P.A.Trento	40,1	37,1	43,3	32,0	29,2	35,1	8,1	6,5	10,1
Veneto	41,0	39,6	42,4	30,1	28,7	31,5	10,9	10,0	11,9
Friuli Venezia Giulia	42,7	41,6	43,8	31,4	30,3	32,4	11,3	10,6	12,1
Liguria	39,3	37,2	41,4	29,8	27,9	31,7	9,5	8,3	10,7
Emilia Romagna	41,1	40,0	42,3	30,3	29,2	31,4	10,8	10,1	11,6
Toscana	36,3	35,2	37,4	28,3	27,2	29,3	8,0	7,4	8,7
Umbria	42,3	40,0	44,7	33,4	31,1	35,7	9,0	7,7	10,5
Marche	42,3	40,1	44,6	30,6	28,6	32,8	11,7	10,3	13,3
Lazio	41,9	40,7	43,2	31,5	30,3	32,8	10,4	9,6	11,2
Abruzzo	44,8	42,8	46,8	34,8	32,8	36,8	10,0	8,8	11,3
Molise	50,7	46,2	55,1	35,2	30,9	39,7	15,5	12,3	19,4
Campania	50,3	48,8	51,8	37,4	36,0	39,0	12,9	11,9	13,9
Puglia	48,1	46,6	49,5	38,6	37,2	40,0	9,5	8,6	10,4
Basilicata	48,6	46,0	51,2	37,0	34,6	39,6	11,6	10,0	13,3
Calabria	46,4	44,0	48,8	35,8	33,4	38,2	10,6	9,2	12,2
Sicilia	46,0	43,5	48,4	34,6	32,3	37,0	11,3	9,8	13,0
Sardegna	35,6	34,0	37,3	27,5	26,0	29,1	8,1	7,2	9,2
<b>Italia</b>	<b>43,0</b>	<b>42,5</b>	<b>43,4</b>	<b>32,6</b>	<b>32,2</b>	<b>33,0</b>	<b>10,4</b>	<b>10,1</b>	<b>10,7</b>

**TABELLA 13.** Eccesso ponderale, sovrappeso e obesità, tra i 18-69enni per Regione di residenza (dati grezzi e standardizzati per età e relativi Intervalli di Confidenza al 95%). PASSI 2023-2024.



per questo giocano un ruolo protettivo nella prevenzione di cardiopatie e tumori, in particolare per i tumori che coinvolgono il tratto digerente (esofago, stomaco, pancreas, colon-retto, rene).

L'OMS raccomanda un consumo giornaliero di almeno 400 grammi di frutta e verdura, corrispondente a circa cinque porzioni da 80 gr (*five a day*).

Le linee guida italiane per una sana alimentazione nella popolazione anziana raccomandano una dieta varia e appetibile, evitando il più possibile i piatti freddi, precucinati e riscaldati, consumando spesso legumi, frutta e ortaggi freschi, riducendo il consumo di grassi animali, formaggi, alcolici e sale da cucina. Nell'anziano, infatti, è possibile che si verifichino riduzione dell'appetito, disidratazione e difficoltà masticatorie, ma anche alcuni disordini gastrici, intestinali o renali, frequenti in questa fascia

#### Prevalenze standardizzate per età

Eccesso ponderale (Sovrappeso o Obeso)			Sovrappeso			Obesità		
%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%	
38,7	37,5	40,0	30,0	28,8	31,2	8,8	8,1	9,6
36,9	33,8	40,0	29,8	26,9	32,9	7,0	5,4	9,1
37,1	34,3	40,0	29,5	26,9	32,3	7,5	6,0	9,4
40,1	37,1	43,2	32,1	29,2	35,0	8,1	6,4	10,1
40,7	39,2	42,1	29,8	28,5	31,2	10,8	9,9	11,8
42,2	41,0	43,3	31,0	29,9	32,0	11,2	10,5	11,9
38,6	36,6	40,7	29,5	27,6	31,4	9,2	8,1	10,4
40,9	39,8	42,1	30,2	29,1	31,3	10,8	10,0	11,5
35,8	34,7	36,9	27,9	26,9	29,0	7,9	7,2	8,5
42,2	39,8	44,6	33,2	30,9	35,5	9,1	7,7	10,6
42,1	39,9	44,3	30,5	28,4	32,6	11,6	10,3	13,2
41,7	40,5	43,0	31,4	30,2	32,6	10,3	9,5	11,2
44,6	42,6	46,6	34,7	32,7	36,7	9,9	8,7	11,2
48,0	43,7	52,4	32,7	28,8	37,0	15,3	12,5	18,5
51,1	49,5	52,6	38,0	36,5	39,5	13,0	12,0	14,1
48,3	46,8	49,7	38,7	37,2	40,1	9,6	8,7	10,6
47,7	45,1	50,4	36,9	34,3	39,5	10,8	9,4	12,5
46,3	43,9	48,8	35,8	33,4	38,2	10,5	9,1	12,2
46,7	44,4	49,1	35,4	33,2	37,7	11,3	9,9	12,9
34,8	33,2	36,4	26,8	25,3	28,3	8,0	7,1	9,1
42,9	42,5	43,4	32,6	32,1	33,0	10,4	10,1	10,7

I dati standardizzati consentono un corretto confronto fra Regioni con diverse strutture per età delle popolazioni.

d'età, che possono causare stati carenziali. L'indicazione del *five a day* è valida anche per la popolazione anziana, con l'ulteriore raccomandazione di preferire cibi freschi, facilmente masticabili, digeribili e saporiti, in modo da aumentarne l'appetibilità e, quindi, il consumo.

### Gli indicatori PASSI e PASSI d'Argento sul consumo di frutta e verdura

In PASSI, come in PASSI d'Argento, il consumo giornaliero di frutta e verdura è rilevato attraverso domande che indagano il numero di porzioni di frutta e/o verdura consumate abitualmente al giorno. Per motivi pratici, legati a una migliore comprensione da parte dell'intervistato, la domanda viene formulata in modo da consentire una più agevole identificazione del peso di frutta e/o verdura. Per questa ragione una porzione di frutta o verdura viene descritta come un quantitativo di frutta e/o verdura cruda che può essere contenuto sul palmo di una mano, oppure mezzo piatto di verdura cotta (che corrispondono all'incirca a 80 grammi).

#### Definizioni operative degli indicatori su consumo di frutta e verdura

##### Gli indicatori PASSI e PASSI d'Argento su consumo di frutta e verdura

**Five a day:** quota di persone che consumano abitualmente almeno 5 porzioni di frutta e/o verdura al giorno (quantità giornaliera raccomandata pari a circa 400 gr).

**Almeno tre porzioni:** quota di persone che consumano abitualmente 3 o più porzioni di frutta e/o verdura al giorno.

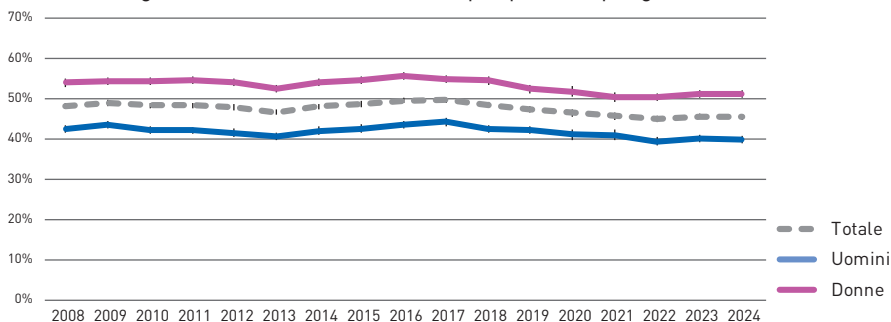
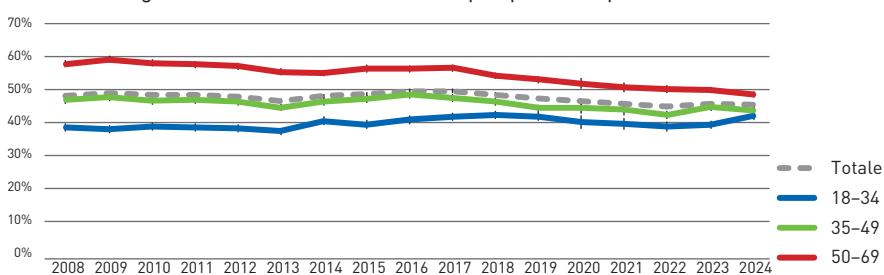
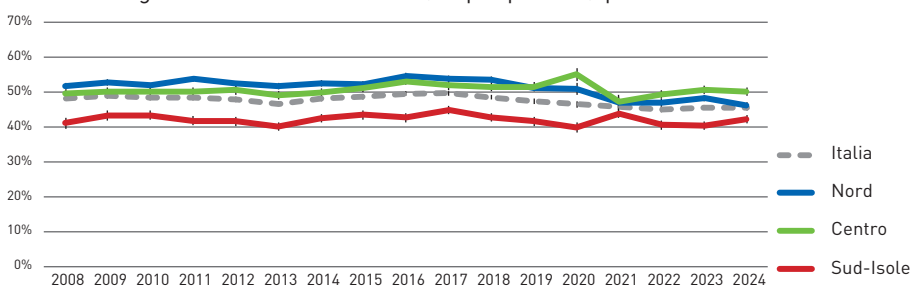
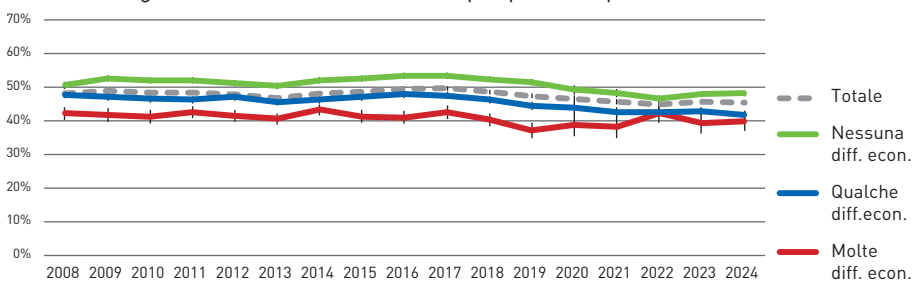
### I dati sul consumo di frutta e verdura: l'evoluzione temporale e le caratteristiche socio-demografiche

Il consumo della quantità giornaliera raccomandata di frutta e verdura (*five a day*) per una corretta e sana alimentazione è un obiettivo raggiunto da pochi, dal 7% degli adulti e dal 9% degli ultra65enni, e resta sostanzialmente stabile nel tempo, senza mostrare ampie differenze nei diversi gruppi della popolazione.

Nel biennio 2023-2024 in Italia, il 51% dei 18-69enni consuma 1-2 porzioni di frutta o verdura al giorno, il 38% consuma 3-4 porzioni, mentre solo il 7% ne consuma la quantità raccomandata dalle linee guida (*five a day*). Una piccola quota di persone (3%), dichiara di non consumare né frutta né verdura.

Se l'adesione al *five a day* resta un'abitudine di pochi, i dati mostrano tuttavia che quasi la metà della popolazione (46%) consuma almeno 3 porzioni di frutta o verdura al giorno. Le caratteristiche di chi ha comunque questa buona abitudine, sono significativamente associate al genere femminile (51% vs 40%), all'età (49% fra 50-69enni, 44% fra 35-49enni, 41% fra i 18-34enni), al vantaggio socioeconomico per risorse finanziarie o livello di istruzione (48% fra chi non dichiara difficoltà economiche vs 40% di chi ne riferisce molte; 52% fra i laureati vs 40% fra chi ha al più la licenza elementare), e alla residenza nelle Regioni centro-settentrionali (50% nel Centro e 47% nel Nord vs 41% nel Meridione).

Tra il 2008 al 2024 si osserva una tendenza alla riduzione della quota di persone che consumano almeno 3 porzioni di frutta/verdura al giorno, soprattutto negli ultimi anni; tale riduzione è più evidente nei gruppi in cui la prevalenza è maggiore, ovvero fra i 50-69enni (mentre aumenta leggermente la quota di consumatori più giovani

**A. Consumo giornaliero di frutta/verdura (3 o più porzioni) per genere****B. Consumo giornaliero di frutta/verdura (3 o più porzioni) per classe di età****C. Consumo giornaliero di frutta/verdura (3 o più porzioni) per area di residenza****D. Consumo giornaliero di frutta/verdura (3 o più porzioni) per difficoltà economiche**

**FIGURA 15.** Consumo di frutta e verdura (3 o più porzioni al giorno) fra gli adulti di 18-69 anni residenti in Italia: trend temporali per genere (A), classi di età (B), macroarea di residenza (C) e difficoltà economiche (D). PASSI 2008-2024.

18-34enni), nelle aree del Centro-Nord e fra le persone più abbienti. Così, nel tempo si mantengono le differenze per genere e si riducono in parte le differenze per età, per area geografica di residenza e le differenze sociali (Fig. 15).

Anche per gli ultra65enni l'adesione al *five a day* è scarsa e senza molte differenze fra i diversi gruppi della popolazione: fra gli intervistati nel biennio 2023-2024, il 48% ha dichiarato di consumare giornalmente 1-2 porzioni di frutta o verdura, il 42% di

	Prevalenze Grezze						Prevalenze standardizzate per età					
	Aderenti al five a day			Almeno tre porzioni			Aderenti al five a day			Almeno tre porzioni		
	%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%	
Piemonte	8,2	7,6	9,0	53,2	51,9	54,5	8,2	7,5	9,0	53,3	52,0	54,6
Valle d'Aosta	5,4	4,0	7,2	50,3	46,9	53,8	5,3	3,9	7,1	50,9	47,3	54,4
Lombardia												
P.A.Bolzano	7,1	5,7	8,8	53,3	50,3	56,3	6,9	5,6	8,5	53,6	50,6	56,5
P.A.Trento	9,6	7,9	11,6	50,3	47,1	53,5	9,4	7,8	11,3	50,1	46,9	53,3
Veneto	7,7	6,9	8,6	47,3	45,8	48,8	7,6	6,8	8,5	47,1	45,6	48,5
Friuli Venezia Giulia	5,2	4,7	5,7	41,2	40,0	42,3	5,1	4,6	5,7	40,9	39,8	42,1
Liguria	10,7	9,4	12,2	48,4	46,4	50,4	10,6	9,3	12,0	48,0	46,0	50,0
Emilia Romagna	5,6	5,1	6,2	41,6	40,4	42,8	5,6	5,1	6,2	41,4	40,2	42,6
Toscana	9,4	8,7	10,1	50,5	49,3	51,7	9,3	8,7	10,0	50,5	49,3	51,7
Umbria	4,6	3,6	5,7	48,3	45,8	50,7	4,6	3,6	5,7	48,2	45,7	50,7
Marche	8,7	7,5	10,1	52,4	50,1	54,7	8,7	7,5	10,0	52,4	50,2	54,7
Lazio	6,7	6,1	7,4	50,1	48,7	51,4	6,7	6,1	7,4	49,9	48,6	51,3
Abruzzo	4,2	3,4	5,1	37,5	35,6	39,4	4,1	3,4	5,0	37,3	35,4	39,3
Molise	3,6	2,2	5,7	41,3	36,8	45,9	5,3	3,9	7,2	41,6	37,2	46,2
Campania	8,2	7,4	9,1	36,4	35,0	37,9	8,2	7,4	9,1	36,3	34,9	37,8
Puglia	3,8	3,3	4,4	39,8	38,4	41,3	3,7	3,2	4,3	39,7	38,3	41,1
Basilicata	6,3	5,2	7,6	37,4	34,9	40,0	6,0	4,9	7,3	38,2	35,6	40,9
Calabria	7,5	6,2	8,9	40,0	37,7	42,4	7,4	6,1	8,8	40,1	37,7	42,5
Sicilia	9,2	7,8	10,8	47,2	44,8	49,6	9,3	7,9	10,9	47,7	45,4	49,9
Sardegna	10,9	9,7	12,1	50,0	48,2	51,8	10,7	9,6	11,9	49,6	47,8	51,4
<b>Italia</b>	<b>7,4</b>	<b>7,2</b>	<b>7,7</b>	<b>45,6</b>	<b>45,1</b>	<b>46,0</b>	<b>7,4</b>	<b>7,2</b>	<b>7,7</b>	<b>45,5</b>	<b>45,0</b>	<b>45,9</b>

**TABELLA 14.** Consumo di frutta e verdura, tra i 18-69enni per Regione di residenza (dati grezzi e standardizzati per età e relativi Intervalli di Confidenza al 95%). PASSI 2023-2024.

I dati standardizzati consentono un corretto confronto fra Regioni con diverse strutture per età delle popolazioni.

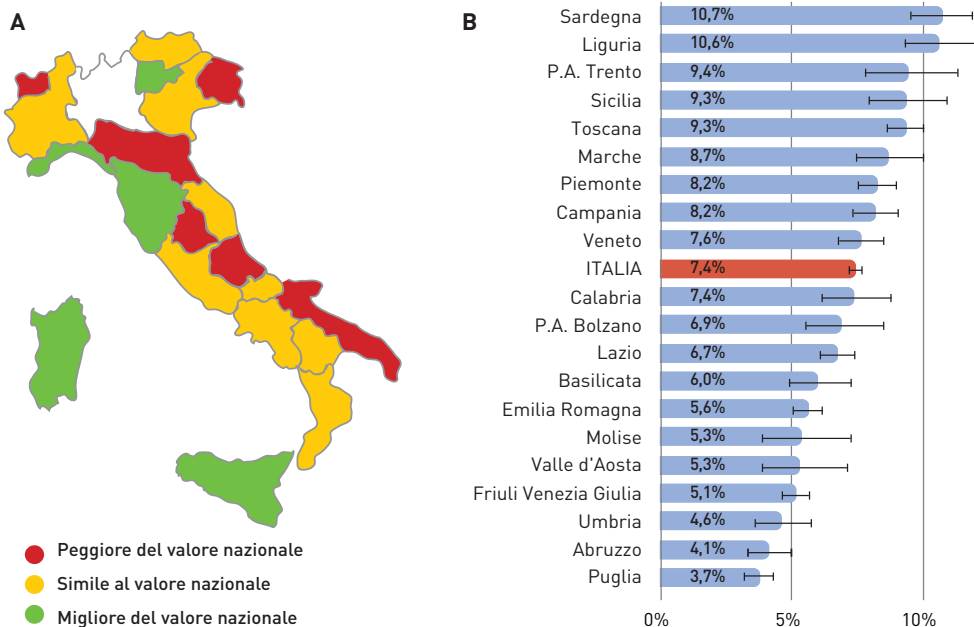
consumare 3-4 porzioni e meno del 9% ha dichiarato di raggiungere le 5 porzioni al giorno raccomandate (PASSI d'Argento 2023-2024).

Anche se pochi fra gli ultra65enni raggiungono la quantità raccomandata di frutta e verdura, la gran parte (51%) consuma almeno 3 porzioni al giorno. Questa percentuale si riduce significativamente con l'età (scende dal 52% nei 65-74enni al 45% dopo gli 85 anni) e, come per gli adulti, è poco più frequente fra le donne (52% vs 49% fra gli uomini), fra le persone senza difficoltà economiche (54% vs 45% di chi ne riferisce molte) o più istruite (58% fra i laureati vs 46% fra chi ha al più la licenza elementare) e disegna analogo gradiente Nord-Sud (57 % nel Nord vs 43% fra i residenti nel Meridione).

### I dati sul consumo di frutta e verdura: le differenze regionali

La variabilità regionale nell'adesione alle indicazioni OMS sul consumo di frutta e verdura (*five a day*) mostra fra le Regioni più virtuose (per lo più Regioni settentrionali e le due grandi Isole di Sardegna e Sicilia) una prevalenza di *five a day* comunque contenuta che solo occasionalmente supera il 10%, mentre nella gran parte delle Regioni, soprattutto meridionali ma non solo, questa quota resta intorno al 5%.

Nella Tabella 14 vengono indicate le prevalenze (grezze e standardizzate per età) medie annue del biennio 2023-2024 del consumo di frutta e verdure per porzioni giornaliere. Nella Figura 16 vengono mostrate le prevalenze standardizzate per età del *five a day*, in un confronto diretto fra Regioni e di ciascuna Regione rispetto al dato medio nazionale.



**FIGURA 16.** Five a day (consumo quotidiano di almeno 5 porzioni di frutta e/o verdura) fra gli adulti di 18-69 anni per regione di residenza (dati standardizzati per età): confronto rispetto al valore nazionale (A) e prevalenze regionali (B). PASSI 2023-2024.

Nota: La Regione Lombardia non partecipa alla sorveglianza PASSI dal 2017.

## Ringraziamenti

Si ringraziano gli Intervistatori, Coordinatori e Referenti locali, a livello aziendale e regionale, delle reti PASSI e PASSI d'Argento che con il loro impegno rendono possibile la disponibilità di queste informazioni.

Le reti dei Coordinatori e Referenti locali sono disponibili sui website dedicati:

PASSI: <https://www.epicentro.iss.it/passi/network/rete>

PASSI d'Argento: <https://www.epicentro.iss.it/passi-argento/network/rete>

## BIBLIOGRAFIA

- Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 3 marzo 2017. Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie. Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 109, 12 maggio 2017.
- Baldissera S, Campostrini S, Binkin N, Minardi V, Minelli G, Ferrante G, Salmaso S, PASSI Coordinating Group. Features and initial assessment of the Italian Behavioral Risk Factor Surveillance System (PASSI), 2007–2008. *Prev Chronic Dis* 2011 Jan 8(1), A24. Epub 2010 Dec 15.
- Baldissera S, Ferrante G, Quarchioni E, Minardi V, Possenti V, Carrozzi G, Masocco M, Salmaso S; PASSI Coordinating Group. Field substitution of nonresponders can maintain sample size and structure without altering survey estimates—the experience of the Italian behavioral risk factors surveillance system (PASSI). *Annals of Epidemiology*. 2014 Apr;24(4):241–5.
- Contoli B, Carrieri P, Masocco M, Penna L, Perra A; PDA Study Group. PASSI d'Argento (Silver Steps): the main features of the new nationwide surveillance system for the ageing Italian population, Italy 2013–2014. *Ann Ist Super Sanita*. Oct-Dec 2016;52(4):536–542. doi: 10.4415/ANN\_16\_04\_13.
- Epicentro. Istituto Superiore di Sanità. La sorveglianza Passi. <https://www.epicentro.iss.it/passi> (ultimo accesso 31 luglio 2025).
- Epicentro. Istituto Superiore di Sanità. La sorveglianza Passi d'Argento <https://www.epicentro.iss.it/passi-argento> (ultimo accesso 31 luglio 2025).
- Malvi A, Khatib MN, Ganesan S, Kaur M, Srivastava M, Barwal A, Siva Prasad GV, Rajput P, Syed R, Hooda RC, Mohan B, Shabil M, Jena D, Nanda S, Aneja A, Bushi G, Mehta R, Sah R, Satapathy P, Gaidhane S. Assessing the impact of electronic nicotine delivery systems on chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2025 May;241:108059
- Sgai M, Robleto E, Shafazand S, Jackson RM, Shehadeh LA. The Impact of E-cigarettes versus Traditional Cigarettes on Long-term Cardiopulmonary Outcomes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2025 Jul 16.
- Allbright K, Villandre J, Crotty Alexander LE, Zhang M, Benam KH, Evankovich J, Königshoff M, Chandra D. The paradox of the safer cigarette: understanding the pulmonary effects of electronic cigarettes. *Eur Respir J*. 2024 Jun 28;63(6):2301494.
- Zong H, Hu Z, Li W, Wang M, Zhou Q, Li X, Liu H. Electronic cigarettes and cardiovascular disease: epidemiological and biological links. *Pflügers Arch*. 2024 Jun;476(6):875–888. doi: 10.1007/s00424-024-02925-0. Epub 2024 Feb 20. PMID: 38376568; PMCID: PMC11139732
- Andreozzi P, Gussoni G, Sesti G, Montano N, Pietrangelo A; Italian Society of Internal Medicine (SIMI) Council Member Group. Impact of electronic cigarettes (e-cigs) and heat-not-burn/heated tobacco products (HnB/HTP) on asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a viewpoint of the Italian Society of Internal Medicine. *Intern Emerg Med*. 2024 Oct;19(7):1829–1837.
- World Health Organization. Guidelines on physical activity and sedentary behaviour Geneva: WHO; 2020. ISBN 978-92-4-001512-8 ISBN-13: 978-92-4-001513-5.
- Washburn RA, Smith KW, Jette AM, Janney CA. The physical activity scale for the elderly (PASE): Development and evaluation. *J Clin Epidemiol* 1993;46(2):153–62. doi: 10.1016/0895-4356(93)90053-4.
- Washburn RA, McAuley E, Katula J, Mihalko SL, Boileau RA. The physical activity scale for the elderly (PASE): Evidence for validity. *J Clin Epidemiol* 1999;52(7):643–51. doi: 10.1016/s0895-4356(99)00049-9.
- Nyholm M, Gullberg B, Merlo J, Lundqvist-Persson C, Råstam L, Lindblad U. The validity of obesity based on self-reported weight and height: Implications for population studies. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15:197–208.
- Kuczmarski MF, Kuczmarski RJ, Najjar M. Effects of age on validity of self-reported height, weight, and body mass index: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *J Am Diet Assoc*. 2001;101:28–34.
- Spencer EA, Appleby PN, Davey GK, Key TJ. Validity of self-reported height and weight in 4808 EPIC-Oxford participants. *Public Health Nutr*. 2002;5:561–5.
- Rowland ML. Self-reported weight and height. *Am J Clin Nutr*. 1990;52:1125–33.
- Niedhammer I, Bugel I, Bonenfant S, Goldberg M, Leclerc A. Validity of self-reported weight and height in the French GAZEL cohort. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:1111–17.
- Lee DH, Shin A, Kim J, Yoo KY, Sung J. Validity of self-reported height and weight in a Korean population *J Epidemiol* 2011; 21(1):30–6.
- Gorber SC, Tremblay M, Moher D, Gorber B. A comparison of direct vs. self-report measures for assessing height, weight and body mass index: a systematic review. *Obesity Reviews*. 2007; 8 (4): 307–326.
- Ezzati M, Martin I, Skjold S, Vander Hoorn S, Murray CJL. Trends in national and state-level obesity in the USA after correction for self-report bias: analysis of health surveys. *J R Soc Med* 2006;99:250–257.
- WHO 2011. Global status report on noncommunicable diseases 2010. [https://www.who.int/chp/ncd\\_global\\_status\\_report/en/](https://www.who.int/chp/ncd_global_status_report/en/)

# 2 PREVENZIONE

## Funzionamento ed obiettivi del Prevention Hub

---

Maria Rosaria Campitiello

Capo Dipartimento della Prevenzione, della Ricerca e delle Emergenze Sanitarie - Ministero della Salute

In Italia, la prevenzione rappresenta un pilastro essenziale della sanità pubblica, in particolare nel contrasto alle patologie oncologiche. È ormai ampiamente riconosciuto che almeno il 60% della salute umana è influenzato da fattori legati agli stili di vita, alla qualità dell'alimentazione, all'ambiente in cui si vive, ai cambiamenti climatici, al benessere animale e alle condizioni socioculturali della popolazione. Questi determinanti, strettamente interconnessi tra loro, incidono profondamente anche sul rischio di sviluppare tumori. Tuttavia, nonostante il valore strategico della prevenzione sia universalmente riconosciuto, l'offerta di interventi preventivi oncologici in Italia si presenta ancora in modo disomogeneo e frammentato lungo l'asse geografico del Paese. Le disparità tra le Regioni, in termini di accesso, copertura, organizzazione e impatto dei programmi di prevenzione, delineano un quadro in cui l'aspirazione all'universalità si scontra con la persistenza di profonde disuguaglianze territoriali. Ciò che dovrebbe configurarsi come un diritto garantito a ogni cittadino rischia di dipendere ancora troppo dal contesto locale.

Alla luce di questo scenario, risulta quanto mai urgente costruire politiche nazionali di prevenzione oncologica che nascano da un dialogo strutturato tra Stato e Regioni. Solo attraverso una governance condivisa, basata su dati aggiornati, evidenze scientifiche solide e obiettivi comuni, sarà possibile realizzare una strategia di prevenzione realmente equa, efficace e sostenibile, capace di ridurre l'incidenza delle malattie oncologiche e migliorare la qualità della vita dei cittadini su tutto il territorio nazionale. Negli ultimi anni il nostro Sistema Sanitario Nazionale è chiamato ad affrontare il problema della sostenibilità economica in quanto è sempre più sottoposto ad una richiesta crescente di servizi e prestazioni, in conseguenza dell'aumento della prevalenza di malattie croniche e più in generale dell'invecchiamento della popolazione. All'interno di questa cornice, nasce l'Hub Nazionale della Prevenzione, il primo progetto destinato alla realizzazione di un Ufficio dedicato allo sviluppo di politiche innovative

di promozione della salute e prevenzione delle malattie. Con un finanziamento di circa 30 milioni di euro previsti dalla Missione 6 della Component 2 del PNRR, l'iniziativa mira a diventare operativa entro giugno 2026.

Il Prevention Hub sarà un laboratorio nazionale per:

- a) integrare ed elaborare i dati sulla salute umana, animale, ambientale e sociale per sviluppare un approccio One Health nelle politiche di prevenzione;
- b) promuovere progetti innovativi nazionali ed internazionali;
- c) valorizzare e diffondere le buone pratiche;
- d) ridurre i divari territoriali;
- e) costruire reti di eccellenze multidisciplinari.

Fin dalle fasi iniziali, l'Hub Nazionale della Prevenzione si propone come un'infrastruttura integrata capace di coniugare ricerca scientifica, sia di base sia applicata, con un forte orientamento alla transnazionalità e all'impatto operativo. Obiettivo primario è lo sviluppo di un Ecosistema Digitale One Health, concepito come piattaforma strategica per l'interoperabilità dei dati sanitari, ambientali, sociali e animali, al fine di supportare la programmazione e l'attuazione di politiche preventive basate su evidenze multidisciplinari. L'Ecosistema digitale One Health rappresenta, per la prima volta, un'infrastruttura integrata in grado di aggregare e correlare in modo sistematico dati provenienti da ambiti diversi, salute umana, salute animale, determinanti sociali e fattori ambientali, superando la frammentazione storica delle banche dati settoriali.

Questo sistema avanzato è concepito come strumento operativo per:

- a) analizzare in maniera sinergica i determinanti della salute, attraverso l'integrazione multidimensionale dei dati;
- b) consentire una stratificazione della popolazione secondo criteri epidemiologici, sociali, ambientali e sanitari, favorendo un approccio multidisciplinare e multi-settoriale alla sorveglianza e alla prevenzione;
- c) effettuare analisi disaggregate per aree territoriali omogenee, gruppi socio-economici e specifici determinanti, al fine di identificare con maggiore precisione le vulnerabilità e le priorità di intervento;
- d) supportare la programmazione sanitaria mediante modelli predittivi e scenari epidemiologici costruiti su evidenze integrate, che tengano conto dei quattro principali domini che influenzano la salute umana e planetaria;
- e) valutare l'efficacia delle politiche di prevenzione attraverso indicatori dinamici e strumenti di monitoraggio avanzati;
- f) potenziare le capacità predittive del sistema salute, anche in sinergia con ulteriori iniziative finanziate nell'ambito del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR), promuovendo una governance dei dati fondata su interoperabilità, tempestività e precisione analitica.

L'elevata disponibilità di dati eterogenei, già in possesso delle istituzioni coinvolte, costituisce un patrimonio informativo di rilevante valore strategico. Tale patrimonio è oggetto di un processo di progressiva integrazione ed espansione, con particolare attenzione all'inclusione di banche dati relative ai determinanti sociali e ambientali della salute. L'obiettivo è dotare l'Ecosistema Digitale One Health di una piattaforma



avanzata di dashboard interattive, capaci di effettuare analisi multidimensionali in tempo reale. Tali strumenti, basati su architetture dati interoperabili e aggiornamento continuo, sono progettati per fornire un supporto decisionale *evidence-based*, facilitando l'assunzione di decisioni tempestive e informate da parte dei decisori pubblici a tutti i livelli istituzionali. Tra i suoi obiettivi l'Hub ha anche quello di rilanciare il concetto di prevenzione primaria e promuovere "progetti sperimentali sulle cronicità". Dal 1978, data di nascita del SSN, ad oggi, gli italiani hanno guadagnato mediamente circa 10 anni di vita<sup>1</sup>. Nello stesso arco temporale sono progressivamente diminuite le nascite raggiungendo nel 2024 il loro minimo storico. Siamo il Paese UE con la maggiore quota di popolazione anziana: Italia 24,0%, Germania 22,1%, Francia 21% e Spagna 20,1%<sup>2,3</sup>. L'indice di vecchiaia (rapporto tra la popolazione di ultrasessantacinquenni e quella con meno di 15 anni) è notevolmente aumentato e continua a crescere: era il 131,7% nel 2002 e si attesta a 193,1% nel 2022, mentre si prevede nei prossimi 20 anni più che un raddoppio rispetto al 2002 (305% nel 2043). Le persone ultrasessantacinquenni tra 20 anni arriveranno a sfiorare i 19 milioni e rappresenteranno circa il 34% della popolazione complessiva. La radicale modifica del quadro demografico ha cambiato, in parallelo, il quadro epidemiologico. Sono "esplose" le patologie croniche.

I dati nella loro evidenza "parlano" da soli:

- a) le malattie croniche interessano il 40,5% della popolazione italiana, cioè 24 milioni di cittadini, mentre le persone affette da almeno due patologie croniche sono circa 12,2 milioni;
- b) dopo i 75 anni le persone che convivono con almeno una patologia cronica salgono all'85%, mentre il 64,3% sono quelle con due o più patologie;
- c) in base ai dati la tendenza è che nel 2028 i malati cronici saliranno a 25 milioni, mentre i multi cronici saliranno a 14 milioni<sup>4</sup>.

Un ulteriore obiettivo strategico dell'Hub consiste nella costituzione di "reti di eccellenza", concepite come strutture collaborative orientate alla condivisione e all'integrazione delle competenze, finalizzate a superare la storica frammentazione dei saperi e delle pratiche in ambito sanitario. Tali reti mirano a promuovere un'interazione sinergica tra esperienze nazionali e internazionali, favorendo processi di contaminazione interdisciplinare e intersettoriale, al fine di arricchire le strategie di prevenzione e innovare le politiche sanitarie pubbliche in modo coordinato e sostenibile. In questo contesto, l'"Ecosistema Digitale One Health" si configura come l'infrastruttura abilitante a supporto delle reti di eccellenza, fornendo una piattaforma integrata per la condivisione dei dati, l'analisi predittiva e la progettazione di interventi ad alto contenuto innovativo. Grazie alla capacità di connettere ricerca di base, sviluppo tecnologico e applicazione clinica, l'Ecosistema favorisce la rapida traduzione delle evidenze scientifiche in azioni concrete di sanità pubblica, contribuendo alla costruzione di percorsi multidisciplinari e multilivello per la prevenzione, la diagnosi precoce e la gestione integrata delle patologie.

Un elemento determinante per il successo delle trasformazioni attualmente in corso nel sistema sanitario è rappresentato dal rafforzamento della formazione continua del personale sanitario. L'introduzione di tecnologie avanzate, l'aumentata complessità delle dinamiche sociosanitarie e l'adozione di paradigmi sistemici, come quello propo-

sto dalla Planetary Health, impongono una revisione profonda dei modelli formativi tradizionali. Non è più sufficiente un semplice aggiornamento delle competenze tecniche; si rende necessario un cambiamento culturale strutturale, in grado di incidere trasversalmente sui saperi, sulle pratiche operative e sugli assetti organizzativi. In tale prospettiva, appare prioritario riaffermare la centralità della prevenzione nei curricula formativi dei professionisti sanitari. Ciò comporta una riforma sostanziale dell'attuale sistema di Educazione Continua in Medicina (ECM), con l'obiettivo di promuovere l'acquisizione di competenze preventive, sostenere approcci proattivi alla tutela della salute e favorire una visione integrata della cura, che includa esplicitamente i determinanti ambientali, sociali ed economici. Contestualmente, è necessario ripensare in maniera organica l'offerta formativa nell'ambito delle politiche di prevenzione, rendendola coerente con le nuove sfide epidemiologiche, ambientali e demografiche. Particolare attenzione deve essere riservata all'aggiornamento costante sulle tecnologie e metodologie per lo screening e la diagnosi precoce, strumenti imprescindibili per il rafforzamento dell'azione di sanità pubblica.

Infine, la transizione verso un ecosistema digitale integrato, coerente con il modello One Health, richiede l'acquisizione di competenze digitali, gestionali e analitiche. Solo un investimento strutturato in formazione multidisciplinare e digitale potrà garantire un utilizzo consapevole ed efficiente delle piattaforme interoperabili, delle tecnologie emergenti e dei dati multisorgente, a supporto della governance sanitaria e della programmazione territoriale. In un Paese che affronta sfide demografiche, epidemiologiche e sociali sempre più complesse, la prevenzione oncologica rappresenta una leva strategica imprescindibile per la sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale. Tuttavia, la frammentazione territoriale dell'offerta di screening e interventi preventivi continua a ostacolare l'equità di accesso e l'efficacia complessiva delle politiche sanitarie. L'Hub Nazionale della Prevenzione e l'Ecosistema Digitale One Health offrono l'opportunità concreta di superare tali criticità, attraverso l'integrazione dei dati, la governance condivisa e l'adozione di strategie *evidence-based*.

Per ridurre l'incidenza dei tumori e migliorare la qualità della vita della popolazione, è ora necessario trasformare la prevenzione oncologica da principio astratto a diritto garantito, rafforzando i programmi di screening, armonizzandoli su scala nazionale e promuovendo una cultura della salute fondata su innovazione, inclusione e giustizia sociale.

## BIBLIOGRAFIA

1. ANSA. (2018, 13 novembre). *Life expectancy up 10 yrs in 40 yrs*. ANSA English.
2. Eurostat. (2023). *Ageing Europe – Population Developments*.
3. ISTAT. (2024). *Indicatori demografici – dati 2002–2022 e proiezioni al 2043*. Roma: Istituto Nazionale di Statistica.
4. OECD & European Observatory on Health Systems and Policies. (2023). *Italy: Country Health Profile 2023*. OECD Publishing.

# Gli screening

## La diffusione degli screening oncologici in Italia nel 2024

---

Paola Mantellini<sup>1</sup>, Patrizia Falini<sup>1</sup>, Giuseppe Gorini<sup>1</sup>, Pamela Giubilato<sup>2</sup>, Paola Armaroli<sup>2</sup>, Claudio Barbiellini Amidei<sup>3</sup>, Manuel Zorzi<sup>3</sup>, Francesca Battisti<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Istituto per lo Studio, la Prevenzione e la Rete Oncologica – ISPRO, Regione Toscana

<sup>2</sup> Centro di Prevenzione Oncologica, Città della Salute e della Scienza, Torino

<sup>3</sup> Azienda Zero – Regione Veneto, Padova

### Introduzione

Gli screening oncologici organizzati per il tumore della cervice uterina (offerta del Pap test ogni 3 anni dai 25 ai 30/33 anni e dell'HPV test ogni 5 anni dai 30/34-64 anni), della mammella (mammografia biennale offerta alle persone di età compresa tra i 50 ed i 69 anni) e del colonretto (test della ricerca del sangue occulto fecale biennale offerto alle persone di 50-69 anni) sono Livelli Essenziali di Assistenza (LEA). Questo significa che l'intero percorso di screening, a partire dall'invito fino alla eventuale indicazione a trattamento, deve essere garantito gratuitamente. Non solo, le ultime raccomandazioni del Consiglio Europeo, pubblicate a fine 2022, hanno aggiornato e più esaurientemente esplicitato i criteri e i requisiti con cui il percorso deve essere erogato, sottolineando in particolare sia il concetto di qualità che quello della equità. Negli ultimi anni, in ottemperanza ai Piani Nazionali della Prevenzione, al Piano Oncologico Nazionale 2023-2027 e alle raccomandazioni del Consiglio Europeo, alcune Regioni hanno esteso, con proprie risorse, l'invito allo screening mammografico alle fasce di età 45-49 e 70-74 anni e lo screening coloretale ai 70-74enni.

I dati raccolti e gli indicatori elaborati dall'Osservatorio Nazionale Screening e riportati nel presente capitolo si riferiscono agli inviti effettuati nel 2024 e alle conseguenti adesioni occorse fino al 30 aprile 2025, come convenuto ormai da anni in seno agli adempimenti LEA. L'estensione rappresenta il rapporto tra soggetti invitati e soggetti aventi diritto al netto delle esclusioni prima dell'invito, mentre l'indicatore di copertura da esami (corrispondente all'indicatore del Nuovo Sistema di Garanzia – NSG p15C a,b,c) si riferisce al rapporto tra soggetti aderenti e soggetti aventi diritto, sempre al netto delle esclusioni prima dell'invito.

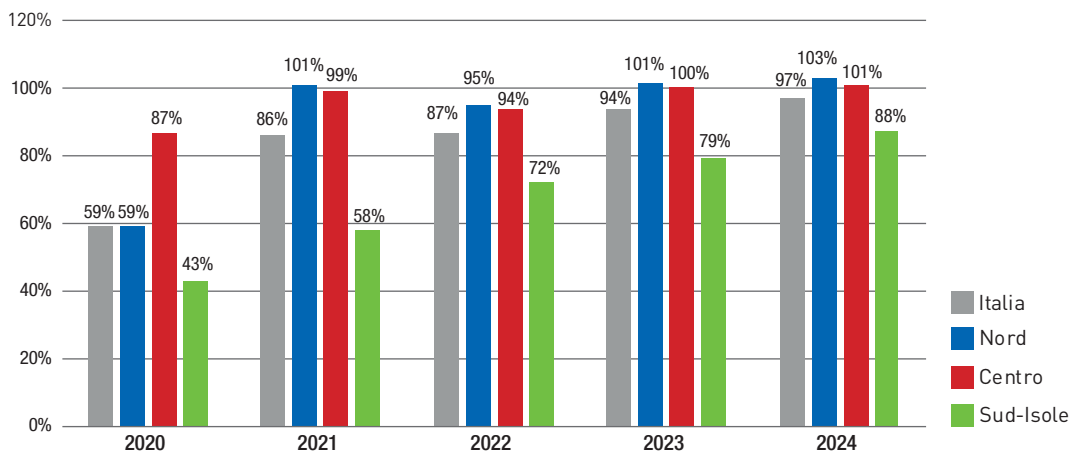
Nel 2024 sono state invitate 16.218.860 persone e 6.481.002 sono stati gli utenti che hanno effettuato il test di screening.

## Screening Mammografico – Anno 2024

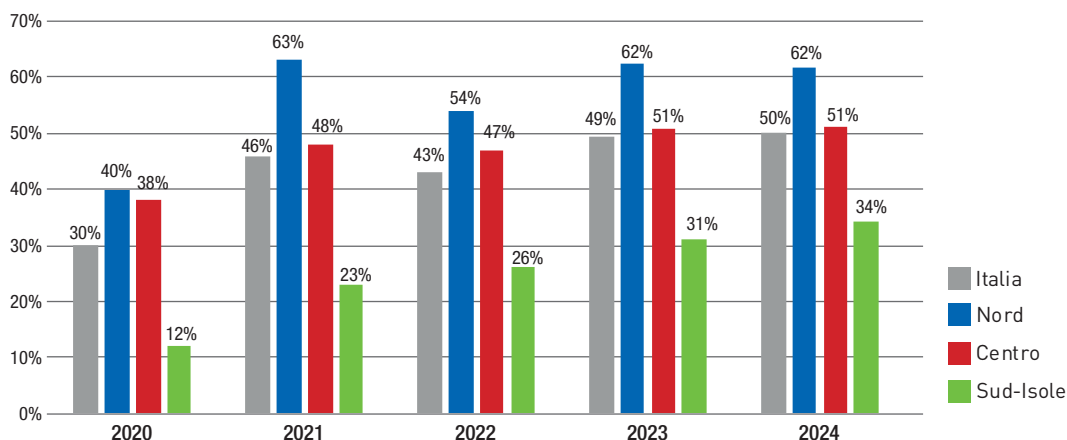
In Italia nel 2024 il valore di estensione (Tab. 15) è risultato pari al 97%, raggiungendo quindi il target considerato ottimale, superiore al 90%. La copertura da invito è completa nelle Regioni del Nord (103% nel 2024) e del Centro (101%), mentre è lievemente più bassa nella macro-area Sud e Isole (88%). La Figura 17 illustra l'andamento della estensione nell'arco di un quinquennio (periodo 2020-2024) dove si osserva una sostanziale e ottimale stabilità delle macro-aree Nord e Centro e un progressivo aumento del valore nella macro-area Sud e Isole, con un incremento di 45 punti percentuali rispetto al 2020 (88% versus 43%). In sintesi, il miglioramento osservato a livello nazionale è sostanzialmente legato all'avanzamento del programma nelle Regioni meridionali. Nel 2024 la copertura da esami (Tab. 15) raggiunge il valore target accettabile (50%), ma vi sono sensibili differenze geografiche, con un valore del 62% al Nord, del 51% al Centro e del 34% al Sud e Isole. Nella Figura 18 è riportato l'andamento dell'indicatore di copertura da esami nel periodo 2020-2024. Al Nord si osserva una sostanziale tenuta del valore dell'indicatore nel quinquennio (ad eccezione di una riduzione nel 2022), stabile nell'ultimo biennio il valore della macro-area Centro, mentre al Sud e Isole si osserva un aumento di 22 punti percentuali rispetto al 2020.

	Estensione degli inviti	Copertura degli esami
Nord	103%	62%
Centro	101%	51%
Sud-Isole	88%	34%
<b>Italia</b>	<b>97%</b>	<b>50%</b>

**TABELLA 15.** Estensione effettiva dello screening mammografico (% di persone di età 50-69 anni che hanno ricevuto la lettera di invito rispetto alla popolazione target) e copertura degli esami (% di persone che hanno effettuato la mammografia di screening sul totale della popolazione avente diritto) per macroarea geografica e complessivo. Anno 2024.



**FIGURA 17.** Andamento temporale 2020-2024 dell'estensione effettiva degli inviti allo screening mammografico (50-69enni) per macroarea geografica e complessivo.



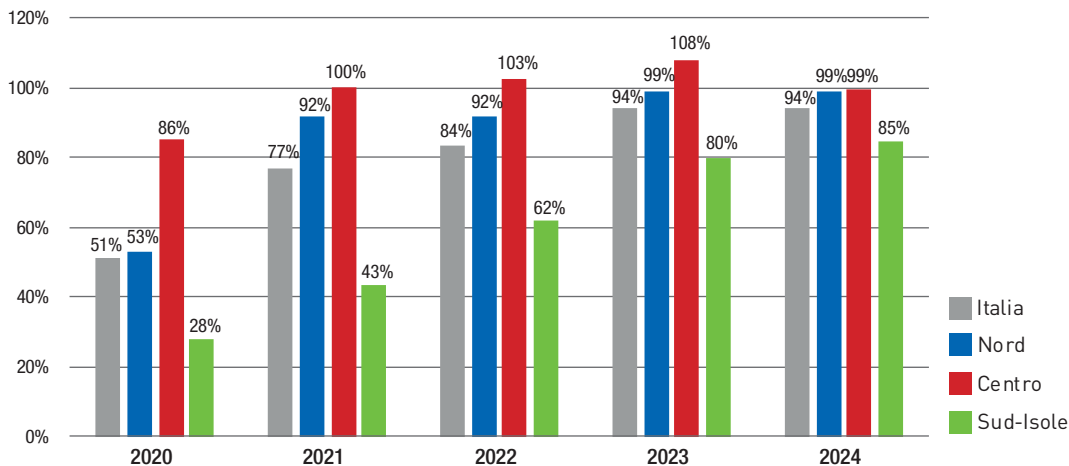
**FIGURA 18.** Andamento temporale 2020-2024 della copertura NSG per lo screening mammografico (50-69enni) per macroarea geografica e complessivo.

### Screening Colorettales – Anno 2024

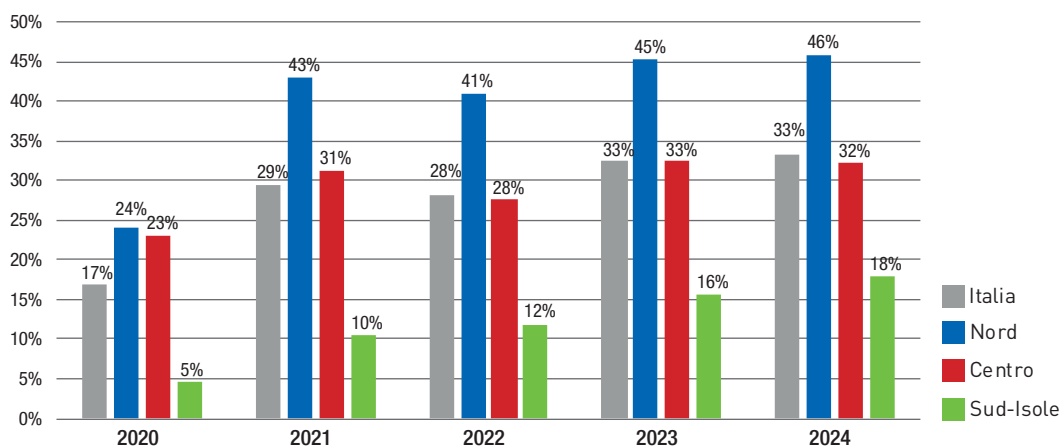
Nel 2024 il numero di persone di età compresa tra 50 e 69 anni invitate ad eseguire il test di screening per la ricerca del sangue occulto fecale (SOF) è stato di 7.984.447 in linea con l'anno precedente pari al 94% di estensione dell'invito alla popolazione avente diritto (Tab. 16). Nelle aree del Nord e del Centro l'estensione è pressoché completa (99% sia al Nord che al Centro), nel Sud e nelle Isole il valore si attesta all'85%. Nella Figura 19 è riportato l'andamento dell'indicatore nel quinquennio 2020-2024. Escludendo dalla comparazione il 2020 che è stato l'anno della pandemia, le macro-aree Centro e Nord mostrano un miglioramento o comunque una stabile tenuta, mentre consistente è il miglioramento osservato a livello meridionale con un aumento di 42 punti percentuali tra 2021 (43%) e 2024. La copertura da esami si attesta al 33% (Tab. 16) e per nessuna delle macro-aree si osserva il raggiungimento del target accettabile del 50%, con la macro-area Nord vicina all'obiettivo (46%), mentre Centro (32%) e Sud e Isole (18%) sono decisamente più lontane. Se si osserva l'andamento nel quinquennio 2020-2024 (Fig. 20) si registrano lievi miglioramenti di circa 2 punti percentuali per Nord e Centro e un aumento di 8 punti percentuali tra 2021 (10%) e 2024 al Sud e Isole.

	Estensione degli inviti	Copertura degli esami
Nord	99%	46%
Centro	99%	32%
Sud-Isole	85%	18%
<b>Italia</b>	<b>94%</b>	<b>33%</b>

**TABELLA 16.** Estensione effettiva dello screening colorettales (% di persone di età 50-69 anni che hanno ricevuto la lettera di invito rispetto alla popolazione target) e copertura degli esami (% di persone che hanno effettuato un test di screening sul totale della popolazione avente diritto) per macroarea geografica e complessivo. Anno 2024.



**FIGURA 19.** Andamento temporale 2020-2024 dell'estensione effettiva degli inviti allo screening coloretale (50-69enni) per macroarea geografica e complessivo.



**FIGURA 20.** Andamento temporale 2020-2024 della copertura NSG per lo screening coloretale (50-69enni) per macroarea geografica e complessivo.

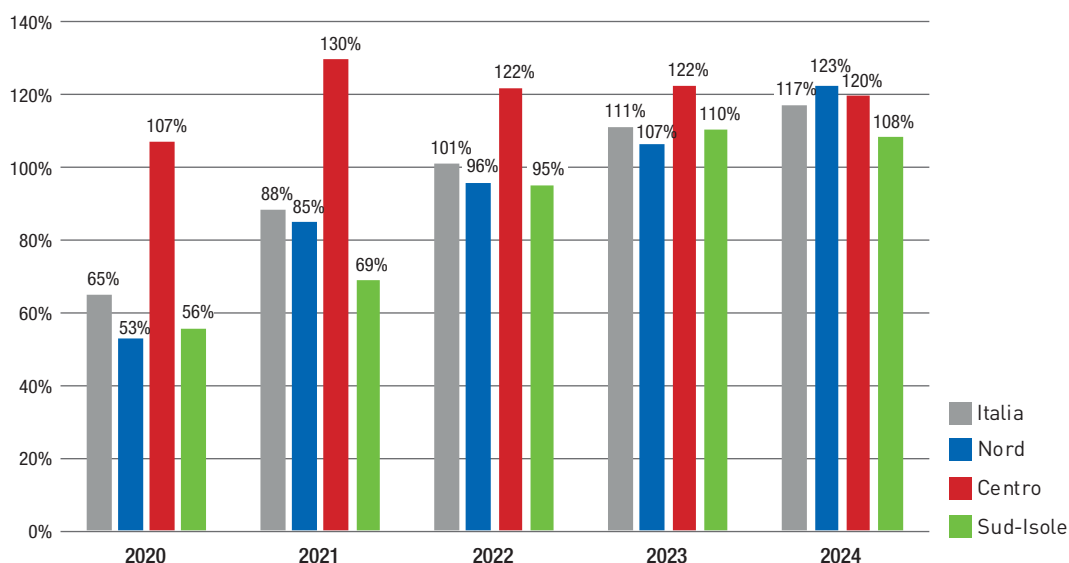
### Screening Cervicale – Anno 2024

Nel 2024 sono state invitate ad eseguire lo screening cervicale 4.048.525 persone con un'estensione degli inviti pari al 117,2% (Tab. 17). Tutte le tre macro-aree hanno raggiunto un valore ottimale di estensione (123% al Nord, 120% al Centro, 108% al Sud e Isole). Valori superiori al 100% sono piuttosto frequenti sia per le modalità di calcolo dell'indicatore (come negli anni precedenti, è stato considerato il diverso intervallo previsto per il test Hpv a 5 anni rispetto al Pap-test a 3 anni), sia perché alcune Regioni

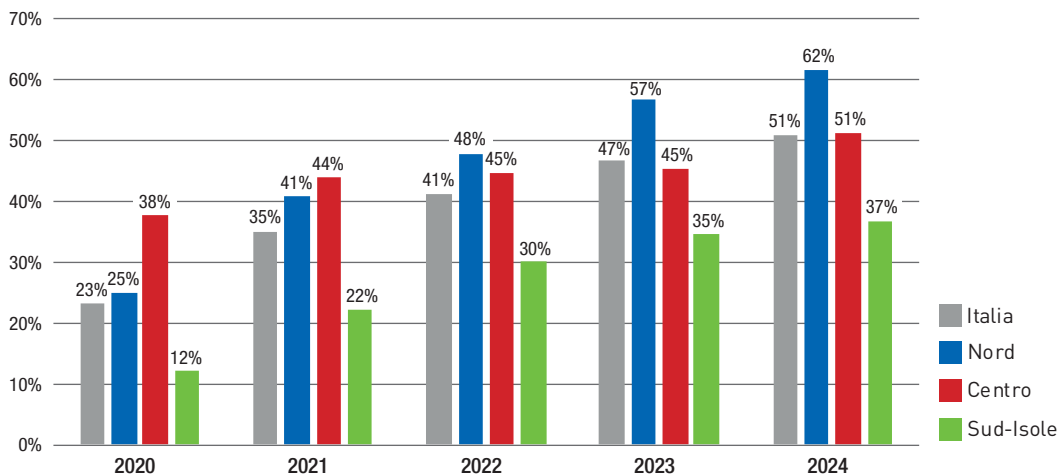
si sono impegnate a colmare i ritardi maturati in precedenza, sia per motivi organizzativi tali per cui in un anno può accadere che si inviti più della popolazione avente diritto e l'anno successivo inevitabilmente si inviterà un numero inferiore al target stabilito. Analizzando la Figura 21, che illustra l'indicatore nel periodo 2020-2024, il valore appare stabile da tre anni. La copertura da esami si attesta al 51% (Tab. 17), appena sopra al target accettabile, ma analogamente ai precedenti programmi di screening anche in questo caso la variabilità è ampia (Nord 62%, Centro 51%, Sud e Isole 37%). Osservando la Figura 22 relativa all'andamento dell'indicatore nel quinquennio 2020-2024, anche escludendo dalla comparazione l'anno pandemico, si evidenzia una tendenza al miglioramento per tutte e 3 le macro-aree, con un consistente miglioramento al Nord, pari a 21 punti percentuali tra il 2021 (41%) e il 2024, un avanzamento seppur minore al Centro, dal 44% del 2021 al 51% del 2024 e un aumento di 15 punti percentuali al Sud e Isole (22% nel 2021).

	Estensione degli inviti	Copertura degli esami
Nord	123%	62%
Centro	120%	51%
Sud-Isole	108%	37%
Italia	117%	51%

**TABELLA 17.** Estensione effettiva dello screening cervicale per area geografica (% di persone di età 25-64 anni che hanno ricevuto la lettera di invito rispetto alla popolazione target) e copertura degli esami (% di persone che hanno effettuato un test di screening sul totale della popolazione avente diritto) per macroarea geografica e complessivo. Anno 2024.



**FIGURA 21.** Andamento temporale 2020-2024 dell'estensione effettiva degli inviti allo screening cervicale (25-64enni) per macroarea geografica e complessivo.



**FIGURA 22.** Andamento temporale 2020-2024 della copertura NSG per lo screening cervicale (25-64enni) per macroarea geografica e complessivo.

### Gli screening mammografico e coloretale extra LEA – Anno 2024

Come accennato nell'introduzione, alcune Regioni (in particolare quelle non in piano di rientro) si sono da tempo impegnate, con proprie risorse, ad estendere le fasce di età a cui proporre i programmi di screening mammografico e coloretale. Le raccomandazioni del Consiglio Europeo prevedono l'allargamento dello screening mammografico dai 45 ai 49 anni e dai 70 ai 74 anni e quello dello screening coloretale dai 70 ai 74 anni.

Nella Tabella 18 sono illustrati i valori complessivi nazionali di estensione e copertura degli esami nelle 3 fasce di età. Per lo screening mammografico, l'estensione complessiva nelle 45-49enni è pari al 34%, mentre raggiunge il 51% nella fascia 70-74 anni, mettendo in evidenza come ci si sia più orientati a raggiungere le popolazioni a più elevata incidenza di malattia. L'estensione dello screening coloretale nella fascia 70-74 anni risulta pari al 35%. Relativamente allo screening mammografico, i valori di copertura da esami si attestano al 19% per la fascia 45-49 anni e 32% per la fascia 70-74 anni, mentre per la fascia 70-74 anni dello screening coloretale il valore è risultato pari al 17%.

	Estensione degli inviti	Copertura degli esami
Screening mammografico 45-49 anni	34%	19%
Screening mammografico 70-74 anni	51%	32%
Screening coloretale 70-74 anni	35%	17%

**TABELLA 18.** Estensione effettiva (% di persone che hanno ricevuto la lettera di invito rispetto alla popolazione target) e copertura da inviti (% di persone che hanno effettuato un test di screening sul totale della popolazione avente diritto) per screening mammografico 45-49 anni e 70-74anni e per lo screening coloretale 70-74 anni. Anno 2024.



## Conclusioni

Complessivamente l'andamento dei programmi di screening mette in evidenza un progressivo miglioramento. In particolare, la copertura da invito per lo screening della cervice uterina supera il 90% in tutte le 3 macro-aree geografiche, un risultato considerato ottimale, mentre per lo screening mammografico solo il Nord e il Centro oltrepassano tale valore, ma le Regioni meridionali si posizionano comunque su buoni livelli, superiori all'85%.

Il valore di copertura da esami è invece più critico, dal momento che non risente solo della capacità di offerta più o meno rilevante da parte del Servizio Sanitario, ma anche della partecipazione dei cittadini. Ad ogni modo, per lo screening mammografico e cervicale il valore complessivo raggiunge il target accettabile del 50%, mentre il dato nazionale è decisamente inferiore per lo screening coloretale. A prescindere dal dato medio nazionale, la variabilità tra macro-aree è ancora troppo consistente, anche se è doveroso evidenziare il positivo impegno delle Regioni del Sud e Isole che hanno registrato sensibili miglioramenti nell'ultimo quinquennio.

Per quanto riguarda l'allargamento dello screening mammografico e coloretale ad altre fasce di età è ancora necessario un impegno importante da parte delle Regioni. Al fine di raggiungere gli obiettivi comunitari condivisi, ovvero garantire l'offerta di screening ad almeno il 90% della popolazione avente diritto, si auspica che il Piano Oncologico Nazionale e il Programma Nazionale per l'Equità per la Salute, quest'ultimo specificamente rivolto alle Regioni meridionali, possano rappresentare delle iniziali opportunità per favorire gli investimenti necessari a potenziare l'efficienza dei programmi di screening.

## BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

Aggiornamento screening oncologici 2024 – ONS: <https://www.osservatorionazionale screening.it/content/la-diffusione-degli-screening-oncologici-italia-nel-2024>

Raccomandazioni del Consiglio Europeo per gli screening oncologici: <https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-14770-2022-INIT/it/pdf>

## Screening oncologici stratificati per rischio

---

Paolo Giorgi Rossi, Carlo Senore, Andrea Guida, Francesco Venturelli, Livia Giordano, Paola Armaroli, Cinzia Colombo, Giulia Maddaleni, Suzette Delaloge, Gabrielle Schittecatte, Beatrice Fevers, Paola Mantellini a nome del gruppo di lavoro del Work package 9 della Azione Congiunta EUCanScreen

### Il contesto

Nella Joint Action (JA) EUCanScreen sulla implementazione dei programmi di screening a livello europeo, il Work package 9 (WP 9), coordinato dall'Italia, esplorerà la possibilità di implementare approcci stratificati in base al rischio nei programmi di screening oncologici. Il WP 9 si compone di un sotto progetto (task 9.2) di respiro generale che ha l'obiettivo di sviluppare uno specifico quadro concettuale a cui i sotto progetti cancro-specifici (9.3 cervice, 9.4 colon-retto, 9.5 mammella, 9.7 per polmone, prostata e stomaco) dovranno fare riferimento per la declinazione ai propri specifici ambiti.

Come azione preliminare, i partecipanti al WP 9 hanno definito un quadro concettuale comune atto a esplicitare le caratteristiche di uno screening basato sul rischio ed individuare le principali questioni da valutare per decidere sull'opportunità o meno di mettere in pratica una strategia di screening basata sulla stratificazione del rischio.

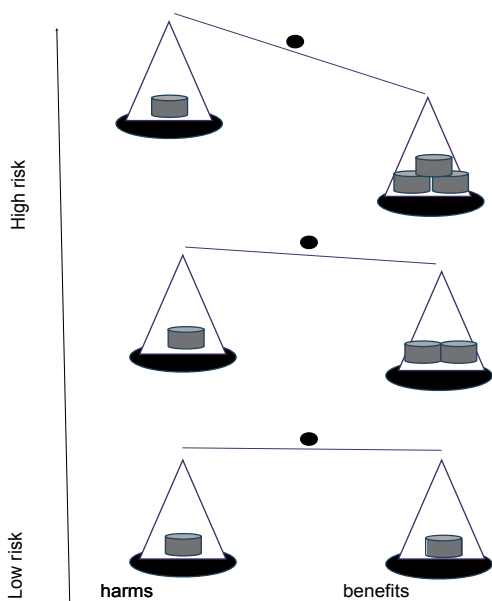
Il gruppo di lavoro ha condotto una revisione della letteratura per identificare i lavori che avessero già tentato di definire le caratteristiche dello screening stratificato per rischio e le problematiche collegate. A partire dai risultati della revisione, è stato condotto un brain storming strutturato durante un incontro plenario di tutti i partecipanti al work package 9: decisori di sanità pubblica, professionisti, ricercatori e altri stakeholder. Dai contenuti emersi durante il brain storming, sono stati individuati gli elementi essenziali di uno screening stratificato sulla base del rischio e gli argomenti rilevanti che dovranno essere affrontati nella valutazione specifica per ogni programma di screening (cervice, mammella, colon-retto, polmone, prostata, stomaco). Sono seguite poi due riunioni plenarie online per lavorare sul testo, mentre la finalizzazione del documento si è conclusa a maggio 2025 durante l'annuale *Consortium Meeting* della JA EUCanScreen a Torino.

In questo intervento si riporta un estratto del documento tradotto in italiano.

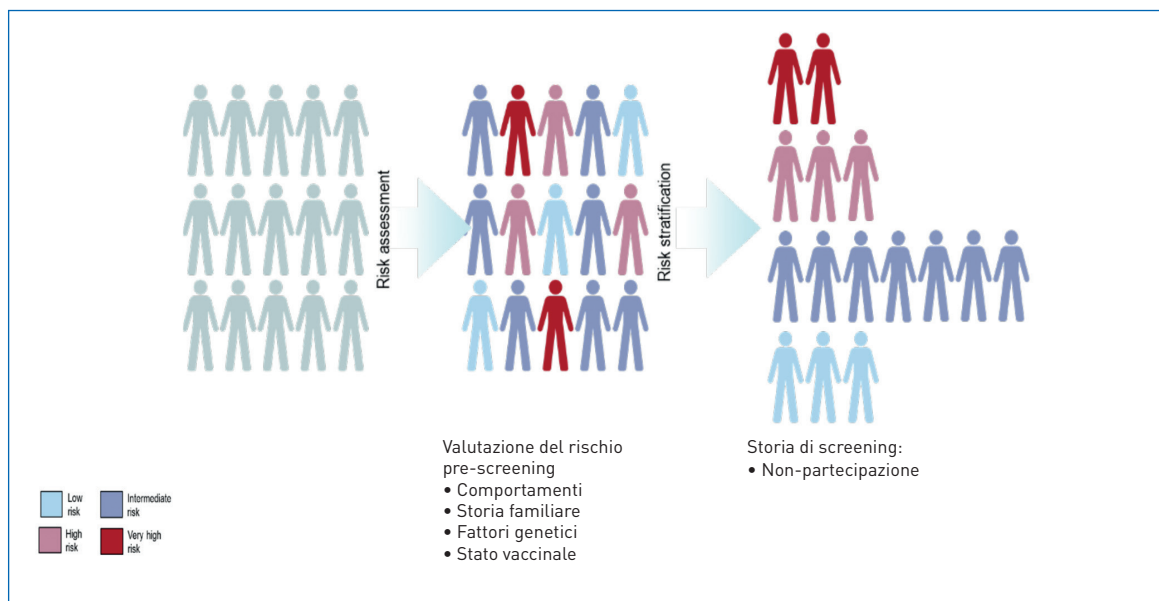
## Il razionale

La stratificazione del rischio mira a identificare soggetti/sottogruppi della popolazione target che potrebbero beneficiare di approcci di screening differenziati<sup>1, 2, 3, 4</sup>, quelli con un rischio più elevato uno screening più intensivo rispetto allo standard attuale, mentre quelli a rischio più basso uno meno intensivo<sup>1, 5</sup>. L'obiettivo dello screening stratificato per rischio è di migliorare l'equilibrio (trade-off) tra gli effetti desiderabili e indesiderati dello screening a favore di quelli desiderabili. Il razionale alla base dello screening stratificato per rischio è che i benefici dello screening possono verificarsi solo nelle persone che hanno o svilupperebbero la malattia – o una condizione precancerosa – in assenza di screening<sup>5</sup>. Dunque, i benefici dello screening sono proporzionali alla quantità di malattia presente nella popolazione esaminata. Al contrario, la maggior parte degli effetti indesiderati si verifica nella popolazione generale (conseguenza diretta del test)<sup>5-7</sup>, o in una percentuale piuttosto stabile di essa (le conseguenze dell'accertamento si verificano in coloro che risultano positivi al test, o hanno ricevuto una sovradiagnosi)<sup>9</sup>. Dunque, gli effetti indesiderati dello screening sono quasi del tutto indipendenti dal rischio di malattia nella popolazione esaminata. Ne consegue che il rapporto fra benefici e danni dello screening è migliore se il rischio è più alto (Fig. 23). Se conosciamo le caratteristiche degli individui o di gruppi di popolazione in grado di influenzare il rischio di malattia, possiamo dunque ipotizzare di cambiare il protocollo dello screening. In particolare, possiamo:

- 1) diversificare l'età in cui si inizia o si interrompe lo screening;
- 2) adattare l'intervallo di screening (screening più frequenti nelle persone a rischio più elevato e meno frequenti in quelle a rischio più basso);
- 3) identificare un gruppo a rischio così basso che lo screening non è utile a nessuna età;



**FIGURA 23.** Equilibrio fra benefici e danni dello screening al variare del rischio di patologia nella popolazione che si sottopone a screening.

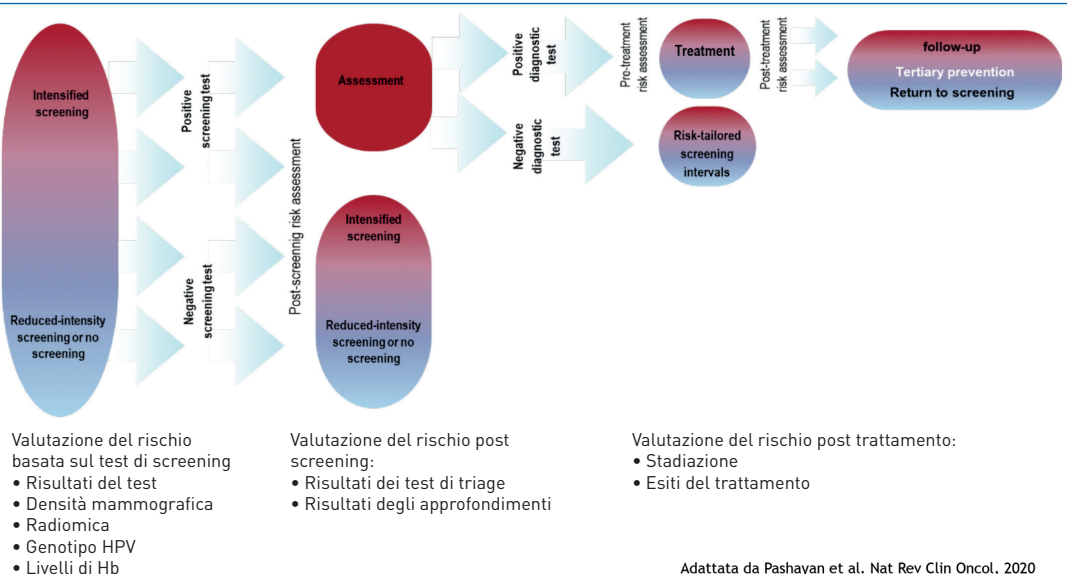


- 4) cambiare il test, o la combinazione di test;
- 5) adattare le soglie per la positività favorendo la sensibilità nei gruppi più a rischio e la specificità in gruppi a minor rischio.

I cambiamenti da adottare negli scenari 1 e 3 potrebbero non richiedere una nuova prova dell'efficacia dell'intervento. Infatti, a condizioni invariante di efficacia dello screening, la decisione potrebbe basarsi solo su un criterio soglia di benefici danni, al di sotto del quale non è vantaggioso screenare e dunque potrebbe guidare la decisione di ritardare l'età di inizio, o di non iniziare mai lo screening nelle persone a più basso rischio, o di farlo iniziare prima nelle persone ad alto rischio. È probabile che le modifiche negli scenari 2, 4 e 5 richiedano una dimostrazione di efficacia di un intervallo diverso, di un test diverso, o di una gestione diversa per un risultato del test. Infatti, non è detto che aumentare la frequenza di uno screening ne aumenti l'efficacia.

Ad esempio, quando il tempo di sviluppo della malattia dall'insorgenza dei suoi precursori è molto più lungo dell'intervallo di screening effettivo, l'efficacia dello screening potrebbe essere quasi indipendente dall'intervallo. Pertanto, aumentare la frequenza dello screening in un gruppo ad alto rischio potrebbe non apportare alcun beneficio aggiuntivo, ma solo aumentare i danni legati all'effettuazione del test e ai falsi positivi.

Dunque, la valutazione del livello di rischio individuale è utile e giustificata solo



**FIGURA 24.** Quadro concettuale dello screening basato sul rischio. Gli elementi di base di uno screening stratificato in base al rischio sono la valutazione del rischio, la definizione di gruppi con rischio omogeneo e l'attribuzione di una gestione appropriata al livello di rischio. Questo quadro concettuale può essere applicato in qualsiasi fase del percorso di screening, dall'identificazione della popolazione da contattare, nella scelta del test primario, e nelle fasi successive, dopo il test di screening, per la gestione dei risultati positivi, il trattamento e il follow-up.

quando vi siano evidenze che suggeriscono che i soggetti classificati in una specifica categoria di rischio possano trarre beneficio dall'adozione di una strategia di screening diversa dall'approccio standard.

Gli elementi fondamentali dello screening stratificato per rischio sono: la valutazione del rischio, la stratificazione, cioè definire dei gruppi di rischio omogeneo, l'applicazione di un protocollo differenziato per ogni gruppo in modo da ottimizzare il rapporto rischi benefici in ciascun gruppo. Lo screening è un processo di cura che attraversa diverse fasi dal test primario, un eventuale triage, gli approfondimenti, il trattamento e il follow up post trattamento. La stratificazione del rischio volta a implementare interventi personalizzati può essere applicata a ciascuna fase del processo (Fig. 24).

Strategie basate sul rischio sono già state introdotte per la gestione delle lesioni identificate allo screening (SD), modulando il tipo di intervento in base alla probabilità di malattia metastatica (ad esempio, polipi maligni)<sup>8</sup>, o di progressione<sup>9</sup>. Analogamente, le strategie di follow-up o di sorveglianza post-trattamento si basano solitamente su una valutazione del rischio (cumulativo) di recidiva<sup>10-12</sup>.

Vi è oggi un crescente interesse nell'implementare la stratificazione del rischio per modulare l'offerta dello screening primario (fascia di età target; intervallo; test o combinazioni di test; soglie di positività)<sup>1, 5, 13-21</sup> e la gestione dei risultati positivi del test in un'ottica di *"equal risk, equal management"*<sup>22</sup>.

In sintesi, la stratificazione del rischio può intervenire a qualsiasi livello del percorso di screening: dalla definizione della popolazione target, all'età di inizio e fine dello screening, alla gestione dei risultati positivi fino al trattamento e al follow-up post-trattamento, in un continuum (Fig. 24). La rilevanza del quadro concettuale per l'applicazione nella pratica di screening dipende da quali parti del processo sono solitamente gestite dai programmi di screening, da quali fasi sono solitamente coperte dalle linee guida di screening e dalle caratteristiche della strategia di screening.

## Come calcolare il rischio

### Rischio legato a diverse caratteristiche della malattia

In questa prospettiva, la storia naturale della malattia è diversa a seconda delle categorie di rischio. Un maggior rischio di malattia può essere associato a un maggiore tasso di transizione da lesione pre-maligna a tumore invasivo (durata più breve della fase preclinica rilevabile), un tempo di transizione più breve da tumori in stadio precoce a quelli in stadio avanzato (malattia più aggressiva), maggiore prevalenza di tumori con prognosi peggiore, o età di insorgenza più giovane<sup>23, 24</sup>. Ciò implica che:

- i biomarcatori di rischio sono associati a una diversa storia naturale della malattia;
- l'adozione di una diversa strategia di screening sia giustificata, in quanto i tempi di screening devono adattarsi alla differente storia di malattia.

### Rischio come incidenza cumulativa

I livelli di rischio sono definiti solo come una maggiore/minore probabilità di avere e sviluppare la neoplasia con simili caratteristiche prognostiche. Ciò implica:

- la necessità di identificare i fattori (di rischio) associati a un'incidenza maggiore/minore;
- che la differenza nel rischio potrebbe essere il risultato di pendenze diverse della curva del rischio cumulativo. Tali differenze possono variare nel tempo e potrebbero comportare differenze nella stratificazione del rischio al primo round e ai successivi round di screening, o a diverse età;
- definire se l'eccesso di rischio di cancro sia dovuto a tumori con le stesse caratteristiche e prognosi (ovvero, la stessa storia naturale) dei tumori che si verificano nella popolazione a rischio medio:
  - in caso contrario (ovvero, esiste un'interazione tra fattori di rischio e storia naturale), allora la modifica della strategia di screening potrebbe essere giustificata di per sé (vedi il primo caso);
  - in caso di simile storia naturale e prognosi, l'adozione di una strategia diversa è giustificata solo dall'ottimizzazione dell'allocatione delle risorse, ma non da una diversa storia naturale della malattia. Se la strategia di screening è già ottimizzata in termini di test e intervallo, non ci sarà spazio per migliorarne l'efficacia nei gruppi ad alto rischio.

Nella maggior parte dei casi, è necessario documentare l'evidenza di un rapporto danni/benefici più favorevole associato a una nuova strategia, poiché molti fattori potrebbero interferire con il razionale teorico dell'ottimizzazione degli effetti desiderabili e indesiderabili. Inoltre, il rischio di danni può variare a seconda della popolazione o della fascia d'età.

## Determinanti del rischio

### Informazioni disponibili prima di iniziare lo screening

- Caratteristiche genetiche associate a una diversa storia naturale della malattia e al rischio cumulativo.
- Caratteristiche correlate all'esposoma, inclusi determinanti socio-culturali, fattori infettivi, ambientali, medici, esposizioni occupazionali e fattori legati allo stile di vita. Sono solitamente associati al rischio cumulativo, ma possono anche essere associati a un solo sottotipo specifico della malattia.
- Precedenti interventi medici, diagnosi o condizioni mediche che influenzano il rischio di cancro, come l'asportazione chirurgica dell'organo o lo stato vaccinale.

Ogni individuo può presentare diverse combinazioni di questi fattori e tutti possono avere un impatto sia sulla storia naturale che sulla prevalenza/incidenza cumulativa. I fattori di rischio possono anche essere associati a fattori che influenzano la sensibilità e la specificità del test (ad esempio, BMI e densità mammaria per lo screening del

#### Approccio utilitaristico vs. individuale

- Come gestire la paura di minore efficacia nei gruppi a basso rischio?
- Coinvolgimento del pubblico e degli utenti
- Consumismo sanitario, contenimento dei costi, equa allocazione delle risorse
- Come bilanciare autonomia e benefici per la salute pubblica
- Sensibilità per le differenze culturali

#### Accesso ed equità

- Rispetto dei principi di universalismo, inclusione e giustizia
- Accettabilità della stratificazione del rischio in base allo status socio-economico
- Alfabetizzazione sanitaria e accesso alle informazioni
- Utilizzo di strumenti decisionali basati sulla stratificazione del rischio
- Valutare l'impatto della "valutazione" e "stratificazione" del rischio individuale sull'equità
- Valutazione delle interazioni tra fonti di informazione ed equità
- Qual è il compromesso tra efficienza ed equità?

#### Proprietà dei dati e consenso

- In che modo la proprietà dei dati individuali può entrare in conflitto con l'applicabilità, la giustizia e l'autonomia?
- Come garantire la trasparenza nell'uso dei dati e nella stratificazione del rischio?

#### Impatto psicologico

- Risorse necessarie per la comunicazione del rischio individuale, formazione dei professionisti per la comunicazione del rischio
- Gestione della stigmatizzazione e della discriminazione
- Massimizzazione degli effetti psicologici positivi e gestione di quelli negativi
- Gestione della percezione degli utenti della relazione tra stratificazione del rischio e tagli finanziari

#### Privacy e protezione dei dati

- Gestione dei dati raccolti da altre fonti e loro uso
- Differenze nella gestione della privacy, nella protezione dei dati personali e nella gestione della riservatezza, a seconda di come viene avviato il processo di screening (dal paziente, dal medico o da un Servizio Sanitario)
- Considerazioni sulla condivisione dei dati, la conservazione e la cancellazione dei dati, la minimizzazione dei dati
- Conformità al GDPR e alle leggi nazionali a tutela del diritto individuale alla privacy

#### Raccolta ed uso di informazioni genetiche

- Selezione delle informazioni da raccogliere prima del test
- Come gestire i diversi quadri giuridici nazionali sulla protezione dei dati genetici?
- Evoluzione dell'actionability nel tempo delle informazioni
- Ruolo delle biobanche esistenti
- Diversa gestione dei dati genetici raccolti ad hoc o già raccolti
- Rispettare il diritto di un individuo a non essere informato del risultato del test genetico
- Come prevenire possibili discriminazioni dovute alle informazioni genetiche?

**FIGURA 25.** Questioni etiche, legali e sociali da prendere in considerazione nella valutazione di uno screening stratificato sulla base del rischio individuate dal gruppo di lavoro del WP 9.

cancro al seno con mammografia)<sup>25,26</sup>. È importante notare che le sindromi ereditarie sono solitamente incluse in strategie di sorveglianza specifiche, che storicamente non erano considerate screening basati sul rischio. Tuttavia, in linea di principio, un tale protocollo differenziale applicato a una specifica sottopopolazione, in base al suo rischio, risponde alla stessa logica dello screening stratificato in base al rischio<sup>5</sup>.

### Informazioni disponibili dopo l'esecuzione dei test di screening

- Fattori che influenzano l'efficacia (accuratezza) di uno specifico test di screening (tipicamente densità mammaria o altre caratteristiche dell'immagine);
- Storia di screening:
  - Risultati del test di screening. Combinazione di risultati e frequenza dei test di screening precedenti per stratificare i soggetti sottoposti a screening in diversi sottogruppi di rischio;
  - Partecipazione. I soggetti che non si presentano mai o che si presentano in modo irregolare mostrano una maggiore prevalenza di malattia durante lo screening. Il rischio tende ad essere maggiore in questo sottogruppo perché:
    - i soggetti con stili di vita non sani (o altre esposizioni ambientali) sono sovrarappresentati.
    - non sono adeguatamente coperti e dunque hanno più lesioni prevalenti.

#### Bisogni formativi

- Considerare l'alfabetizzazione sanitaria per i pazienti: come trasmettere informazioni complesse sul rischio di cancro e sulla gestione basata sul rischio
- Come migliorare l'accettazione dello screening basato sul rischio tra gli operatori sanitari e i cittadini
- Definire i bisogni formativi degli operatori sanitari per ogni fase del processo
- Sviluppo di competenze per la comunicazione del rischio, l'interpretazione dei dati genetici e dei biomarcatori e dei sistemi di supporto alle decisioni
- Necessità di interdisciplinarietà e multidisciplinarietà

#### Disponibilità dei dati e sistemi di gestione

- Tipo di dati e volume
- Tipo di analisi richiesta per la stratificazione del rischio
- Disponibilità di sistemi informativi sanitari/database che possano raccogliere fattori di rischio o condizioni che influenzano il rischio di cancro
- Sfide relative al collegamento tra diversi database e all'accesso alle informazioni genetiche, all'anamnesi e ai fattori legati allo stile di vita
- Considerare gli sviluppi dell'European Health Data System
- Disponibilità di informazioni genetiche e punteggi di rischio poligenici per l'intera popolazione
- Qualità dei dati e validazione dei dati correlati al rischio

#### Gestione della valutazione del rischio e degli inviti stratificati e del follow-up

- Tipologia, funzioni e requisiti degli strumenti digitali necessari per la gestione dei processi
- Implementazione di algoritmi, apprendimento automatico e intelligenza artificiale per garantire un'adeguata gestione dei dati
- Flessibilità dei sistemi IT per aggiornare al meglio i processi di screening più complessi
- Come gestire le variazioni nella valutazione del rischio di un individuo nei round di screening successivi

#### Disponibilità di biobanche

- Problematiche relative alla ricerca scientifica: consenso informato per la conservazione dei campioni e attività di ricerca aggiuntive, validazione dei biomarcatori nello screening personalizzato
- Affrontare le disuguaglianze tra gli Stati membri dovute agli elevati costi operativi e ai diversi sistemi normativi
- Politiche necessarie per regolamentare la condivisione dei campioni e dei dati delle biobanche
- Raccolta di biomarcatori specifici
- Come garantire il collegamento tra il sistema informativo di screening e i dati delle biobanche?
- Definizione della capacità infrastrutturale

**FIGURA 26.** Potenziale impatto organizzativo legato all'implementazione di uno screening stratificato sulla base del rischio individuato dal gruppo di lavoro del WP 9.



## Fonti di informazione

Le informazioni utili alla valutazione e stratificazione del rischio sono derivabili da più fonti informative e precisamente:

- informazioni normalmente disponibili nei database di screening (come, ad esempio, densità mammografica, livelli di Hb fecale, pattern di partecipazione);
- informazioni aggiuntive da raccogliere:
  - questionari somministrati ai soggetti da sottoporre a screening o ai soggetti sottoposti a screening;
  - informazioni disponibili nelle cartelle cliniche dei medici di base;
  - big data e altri dati (clinici, di sanità pubblica, amministrativi).

## Argomenti e problematiche comuni ai Work package sede-specifici

Sinergicamente allo sviluppo del quadro concettuale, il gruppo di lavoro ha definito gli ambiti comuni ai sotto progetti sede-specifici. In particolare, sono stati individuati gli aspetti etici, legali e sociali di cui tenere conto nella valutazione di un approccio basato sul rischio (Fig. 25) e l'impatto organizzativo che si può determinare nella implementazione di uno screening stratificato per rischio (Fig. 26).

Gli esiti delle attività dei work-package screening specifici includono l'identificazione di disegni di studio e esiti rilevanti per la valutazione di diverse strategie di screening stratificato per rischio, l'identificazione degli indicatori di qualità per il monitoraggio della performance dei programmi, di priorità di ricerca e di sviluppo di linee guida. Quest'ultima attività sarà coordinata con le iniziative dalla Commissione Europea per la produzione di linee guida per i tumori della mammella, colon-retto, cervice, polmone, prostata e stomaco.

## BIBLIOGRAFIA

1. Pashayan, N., et al. Personalized early detection and prevention of breast cancer: ENVISION consensus statement. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17:687–705.
2. Dennison, R. A., et al. The ethics of risk-stratified cancer screening. *European Journal of Cancer.* 2023;87:1–6.
3. Noguchi, N., et al. Screening outcomes by risk factor and age: evidence from BreastScreen WA for discussions of risk-stratified population screening. *Med J Austral.* 2023;215:359–365.
4. Knoppers, B. M., et al. Of screening, stratification, and scores. *J Personal Med.* 2021;11:736.
5. Anttila A, et al. Advances in the criteria for cancer screening. iPAAC Joint Action; 2019. <https://www.ipaac.eu/res/file/20191205-wp5-helsinki/20191205-helsinki-background-paper.pdf>
6. European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC). Breast cancer screening and diagnosis: a synopsis of the European Breast Guidelines. *Ann Intern Med.* 2020;172:W35–W44.
7. Sheridan, B. et al. Prioritizing performance and outcome indicators for quality assessment of cancer screening programs in the EU. *Public health.* 2025;239:185–192.
8. Rutter, M.D. et al. Principles for Evaluation of Surveillance After Removal of Colorectal Polyps: Recommendations From the World Endoscopy Organization. *Gastroenterol.* 2020;158:1529–1533.e4.
9. Katki, H.A. et al. Follow-up testing after colposcopy: five-year risk of CIN 2+ after a colposcopic diagnosis of CIN 1 or less. *J Low Gen Tract Dis.* 2013;17:S69–S77.
10. Katki, H.A., et al. Five-year risk of recurrence after treatment of CIN 2, CIN 3, or AIS: performance of HPV and Pap cotesting in posttreatment management. *J Low Gen Tract Dis.* 2013;17:S78–S84.
11. Giorgi Rossi, P. et al. Recommendations from the European Commission Initiative on Breast Cancer for multi-gene testing to guide the use of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer, hormone receptor positive, HER-2 negative. *Br J Cancer.* 2021;124:1503–1512.

12. Hassan, C. et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2020. *Endoscopy* 2020;52:687-700.
13. Council Recommendation of 9 December 2022 on strengthening prevention through early detection: A new EU approach on cancer screening replacing Council Recommendation 2003/878/EC 2022/C 473/01
14. Pashayan N, et al. Cost-effectiveness and benefit-to-harm ratio of risk-stratified screening for breast cancer: a life-table model. *JAMA Oncol.* 2018;8:484.
15. Giorgi Rossi, P., et al. Cervical cancer screening in women vaccinated against human papillomavirus infection: Recommendations from a consensus conference. *Prev Med.* 2017;98:21-30.
16. Delaloge S, et al: An international randomized study comparing personalized, risk-stratified to standard breast cancer screening in women aged 40-70. *Cancer Res.* 2022;82(4 Suppl):OT2-10-02.
17. SAPEA, Science Advice for Policy by European Academies. (2022). Improving cancer screening in the European Union. Berlin: SAPEA.
18. Anderson, A. et al. Risk stratification in breast screening workshop. *BMC proceedings*, 2024;18(Suppl 19):22.
19. Dunlop, K.L.A. et al. Implementation considerations for risk-tailored cancer screening in the population: A scoping review. *Prev Med.* 2024;181:107897.
20. Hull, M.A., et al. A risk-stratified approach to colorectal cancer prevention and diagnosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2024;17:773-780.
21. Rainey, L. et al. Are we ready for the challenge of implementing risk-based breast cancer screening and primary prevention? *Breast* 2018;39:24-32.
22. Perkins, R.B. et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Gen Tract Dis.* 2020;24:102-131.
23. Evans, D.G.R. et al. Breast cancer pathology and stage are better predicted by risk stratification models that include mammographic density and common genetic variants. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;176:141-148.
24. de Sanjose, S., et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 2010;11:1048-1056.
25. Bodewes, F.T.H. et al. Mammographic breast density and the risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast.* 2022;66:62-68.
26. Barnes, I. et al. A comparative analysis of risk factor associations with interval and screen-detected breast cancers: A large UK prospective study. *Int J Cancer.* 2024;155:979-987.

## Screening dei tumori eredo-familiari

---

Fiamma Buttitta<sup>1</sup>, Lorena Incorvaia<sup>2</sup>, Salvatore Testa<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Anatomia patologica, Dipartimento di Scienze mediche, orali e biotecnologiche, Università degli Studi G. d'Annunzio, Chieti e Pescara

<sup>2</sup> Oncologia Medica - Dipartimento di Medicina di Precisione in Area Medica, Chirurgica e Critica (Me.Pre.C.C.), Università di Palermo

<sup>3</sup> Presidente Fondazione Mutagens ETS

Gli enormi progressi in atto nelle terapie oncologiche impongono maggiori sforzi dei Sistemi Sanitari nella prevenzione dei tumori, come raccomandano da tempo l'Organizzazione Mondiale della Sanità e la Commissione Europea, per le quali tra il 30% e il 50% dei tumori sarebbero prevenibili grazie alla prevenzione primaria, secondaria e terziaria.

I “tumori ereditari” vengono definiti come tumori che insorgono in individui portatori di varianti genetiche costituzionali responsabili di un significativo incremento del rischio oncologico, e talora associate anche a manifestazioni non neoplastiche, per cui si parla di sindromi di predisposizione ai tumori.

In quanto popolazione ad alto rischio di sviluppare diversi tipi di neoplasie, sussistono già le condizioni per l'attuazione di un'iniziativa organica di sanità pubblica in grado di perseguire, allo stesso tempo, un impatto positivo sulla salute per tali soggetti ed una sensibile riduzione dei costi per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN).

Le sindromi ereditarie di predisposizione ai tumori aumentano, infatti, significativamente il rischio di sviluppare tumori nel corso della vita, spesso ad un'età di insorgenza più precoce rispetto alla popolazione generale. In particolare, varianti di geni ad alta penetranza, come *BRCA1/2*, sono associate a un rischio di almeno 4 volte superiore a quello della popolazione generale. Poiché trasmessa per via ereditaria, una variante patogenetica o probabilmente patogenetica può essere presente anche in altri componenti della famiglia i quali, identificati precocemente come soggetti con rischio oncologico alto o moderato, possono essere avviati a opportuni programmi di sorveglianza e prevenzione.

Nonostante le ampie conoscenze acquisite, i frequenti aggiornamenti delle linee guida internazionali e nazionali, le raccomandazioni delle società scientifiche e la con-

tinua approvazione di nuovi farmaci personalizzati (PARP inibitori, immunoterapici, anticorpi farmaco-coniugati, vaccini a mRNA), la maggior parte dei soggetti ad alto rischio genetico ad oggi non sarebbe stata identificata, precludendo per i pazienti affetti nuove e più efficaci opportunità terapeutiche, e per i familiari sani portatori l'accesso ai percorsi di prevenzione primaria e secondaria.

In Italia i soggetti con sindrome ereditaria di predisposizione ai tumori sono oltre 1.250.000, appartenenti a circa 200.000 famiglie. La più nota e diffusa è la sindrome HBOC (Hereditary Breast and Ovarian Cancer, cancro ereditario della mammella, dell'ovaio, della prostata e del pancreas), correlata a varianti patogenetiche a carico dei geni *BRCA1* e *BRCA2*, la cui prevalenza è di 1:155 individui, cioè una popolazione stimata in Italia di 387.000 soggetti di entrambi i sessi. Oltre ai geni *BRCA1/2* esistono altri geni di predisposizione ai tumori appartenenti alla via della ricombinazione omologa (con una prevalenza di 1 caso ogni 96 individui), come *PALB2*, *BRIPI*, *RAD51*, *CHECK2*, *ATM*, i cui portatori di varianti patogenetiche si stimano in ulteriori 625.000 unità. La sindrome di Lynch - correlata a varianti patogenetiche in uno dei geni (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*) responsabili del riparo dei difetti di appaiamento del DNA (Mismatch Repair) -, predispone a tumori gastro-intestinali ed endometriali, ma anche in altri organi, e ha una prevalenza di 1 caso ogni 279 individui, cioè altri 215.000 soggetti in Italia. Infine, esistono sindromi ereditarie più rare tra cui la sindrome di predisposizione causata da varianti patogenetiche a carico di *CDH1*, associata a tumore gastrico ereditario diffuso e a carcinoma lobulare della mammella, la sindrome amartomatosa tumorale legata a *PTEN* (PHTS), già nota come

Sindromi ereditarie/geni	Prevalenza/casi su popolazione	Popolazione (in mil.)	Portatori sindromi ereditarie (stima)	% Sul totale
<b>HBOC-HR</b>	<b>1 : 59</b>	<b>60</b>	<b>1.012.500</b>	<b>80,9</b>
<b>BRCA</b>	1 : 155	60	387.000	30,9
<i>BRCA1</i>	1 : 500	60	120.000	9,6
<i>BRCA2</i>	1 : 225	60	267.000	21,3
<b>Altri geni HR</b> BRIP1, CHECK2, PALB2, ATM, RAD51C, RAD51D, BARD1	1 : 96	60	625.500	50,0
<b>LYNCH-MMR</b> MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM	<b>1 : 279</b>	<b>60</b>	<b>215.000</b>	<b>17,2</b>
<b>Rare</b> TP53, CDH1, VHL, STK11, PTEN, CDKN2A, CDK4, BAP1	<b>1 : 2.556</b>	<b>60</b>	<b>23.467</b>	<b>1,9</b>
<b>Totale generale</b>	<b>1 : 48</b>	<b>60</b>	<b>1.250.967</b>	<b>100,0</b>

oltre il 2% popolazione

**TABELLA 19.** Dati di prevalenza e stime dei portatori di sindromi ereditarie in Italia.

“sindrome di Cowden”, la sindrome di Peutz-Jeghers correlata al gene *STK11*, la sindrome di Li-Fraumeni (o “sindromi tumorali ereditarie correlate a *TP53*”), la sindrome di von Hippel-Lindau associata al gene *VHL*, e altre ancora, correlate ad altri geni di predisposizione, con una prevalenza di almeno 1 caso su ogni 2.500 individui, con un numero stimato prudentemente di almeno altri 25.000 portatori in Italia (Tab. 19).

Secondo la letteratura internazionale, una quota compresa tra il 5% e il 10% di tutti i tumori sarebbe attribuibile ai tumori ereditari, ovvero in presenza di varianti patogenetiche/probabilmente patogenetiche germinali confermate. Tale incidenza di recente è stata rivista significativamente al rialzo, tanto da essere oggi stimata in almeno il 10% dei casi totali annui, con alcuni studi che arrivano ad ipotizzare valori vicini al 15%, benché con un peso differenziato per le singole sedi di organo e per penetranza del gene mutato (Tab. 20). Se si considera che il numero complessivo dei portatori è di poco superiore al 2% della popolazione totale, ciò fornisce un apprezzamento immediato della rilevanza relativa e assoluta di tali neoplasie, a lungo considerate “rare”. La maggior parte delle sindromi ereditarie sono multiorgano, per cui i portatori sono predisposti a più tumori nel corso della vita, sia allo stesso organo (ad es. cancro alla mammella e all’ovaio omolaterale e bilaterale), sia a organi con rischio correlato alla stessa alterazione genetica (ad es. mammella, ovaio e pancreas, colon-retto ed endometrio, cute e pancreas).

Sedi di organo	N. Tumori totali anno	Incidenza % tumori eredo-familiari	N. Tumori eredo-familiari
Ovaio-tube	5.423	20%	1.085
Mammella	53.686	15%	8.385
Pancreas	13.585	14%	1.902
Stomaco	14.105	9%	1.269
Fegato	12.616	9%	1.135
Mesotelioma	1.779	9%	160
Endometrio	8.652	7%	714
Vescica/vie urinarie	31.016	7%	2.171
Reni	13.282	7%	930
Prostata	40.192	6%	2.412
Colon-retto	48.706	6%	2.922
Pelle/melanoma	12.941	6%	776
Tiroide	11.378	6%	683
Polmone	44.831	6%	2.690
<b>Subtotale</b>	<b>312.188</b>	<b>9%</b>	<b>26.793</b>

**TABELLA 20. Incidenza tumori ereditari per sede di organo sul totale dei casi/anno.**

Dati Fondazione Mutagens, elaborazione propria su dati e pubblicazioni scientifiche.

Silvia Careccia et al., *Lo sviluppo della rete della ricerca oncologica negli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico; AIOM, I numeri del cancro in Italia 2023*, dicembre 2023.

## **Strategie per l'identificazione dei soggetti con sindromi ereditarie di predisposizione ai tumori**

I soggetti con sindrome ereditaria di predisposizione ai tumori necessitano di un'adeguata presa in carico ed una gestione integrata dei propri percorsi diagnostico-terapeutici. Ancora oggi le esperienze assistenziali nazionali sono basate su modelli organizzativi che risultano spesso eterogenei.

Documenti inter-societari AIOM hanno precedentemente riportato i criteri di accesso alla consulenza genetica e ai test genetici per l'identificazione di diverse tipologie di tumori ereditari, primi tra tutti i tumori associati a *BRCA*. Tali criteri corrispondono a caratteristiche cliniche e/o familiari la cui presenza accresce la probabilità di identificare una variante patogenetica ai fini preventivi. Parallelamente, la possibilità di utilizzare il test genetico come strumento predittivo di efficacia di terapie antitumorali, come gli inibitori di PARP o l'immunoterapia, ha determinato la formulazione di criteri definiti appunto predittivi, ovvero finalizzati alla programmazione terapeutica. Accanto alla consulenza genetica tradizionale si è, così, affermato un nuovo modello, il "Mainstreaming Cancer Genetics", in cui oncologi medici e altri specialisti del percorso diagnostico e terapeutico possono avviare direttamente il paziente alla diagnosi genetica quando si riconosce la possibilità di utilizzare il risultato del test, come per esempio il test *BRCA*, per meglio definire la strategia terapeutica del paziente.

Una volta effettuata la diagnosi genetica, i soggetti possono usufruire di specifiche strategie di riduzione del rischio oncologico che, sulla base del gene interessato, possono includere prevenzione sia primaria (chirurgia di riduzione del rischio, farmacoprevenzione, stili di vita) che secondaria mirata alla diagnosi precoce (sorveglianza clinico-strumentale), con test a cascata nei familiari sani per verificare presenza/assenza della variante.

Il presupposto per il raggiungimento di elevati standard qualitativi è l'applicazione capillare di tali percorsi diagnostici e preventivi su tutto il territorio nazionale, nell'ottica della standardizzazione della pratica clinica e dell'equità delle cure, insieme all'implementazione di adeguati percorsi formativi per i professionisti coinvolti.

## **Strategie diagnostiche per l'identificazione di pazienti oncologici con predisposizione ereditaria non nota**

Nel vasto panorama dei tumori ereditari, l'identificazione di sindromi eredo-familiari è avvenuta storicamente a partire dall'osservazione di aggregazioni familiari con elevata incidenza di tumori. Questo approccio, basato sull'anamnesi personale e familiare, può in parte spiegare perché l'incidenza stimata delle sindromi ereditarie predisponenti al cancro sia rimasta negli anni stimata tra il 5 e il 10%.

Una strategia integrativa, potenzialmente efficace per massimizzare l'identificazione di pazienti misconosciuti portatori di sindromi oncologiche ereditarie, vede un ruolo centrale del patologo, in quanto prima figura professionale dedicata all'analisi del tessuto tumorale ai fini morfologici e prognostici. Il patologo ha la responsabilità della gestione del campione tumorale durante la caratterizzazione tumorale per garantirne l'adeguatezza, anche in vista di indagini molecolari con finalità terapeutica. Infatti, anche nel contesto di sindromi eredo-familiari, alcuni geni ad esse correlati, se

presentano varianti in domini funzionali, possono codificare proteine target di farmaci mirati. Tali alterazioni sono identificabili, mediante diverse metodiche molecolari, a partire dal DNA estratto dal tessuto tumorale. Lo spettro mutazionale delle varianti da valutare è ampio, include variazioni di sequenza, variazioni nel numero di copie o inversioni-traslocazioni cromosomiche. Il recente sviluppo tecnologico della chimica di base del sequenziamento genico rende oggi possibile l'analisi contemporanea di queste alterazioni di sequenza, in diverse decine fino a centinaia di geni (sequenziamento massivo parallelo – NGS) e la valutazione di vari pazienti all'interno di una singola corsa di sequenziamento. A tal proposito, è importante sottolineare che il tessuto tumorale risulta informativo sia sul versante somatico (varianti sporadiche) sia sul versante costituzionale (varianti germinali). È proprio questa prerogativa del tessuto che consente al patologo, di fronte a un quadro mutazionale sospetto per sindrome eredo-familiare, e dopo conferma della presenza della variante a livello germinale, di avviare il paziente al percorso di consulenza genetica e alle eventuali strategie personalizzate di prevenzione e diagnosi precoce.

La possibilità di mettere in evidenza alterazioni di sequenza sospette per presenza di sindrome ereditaria dipende anche dalla scelta dei pannelli multigenici (aggregati di decine fino a centinaia di geni) specifici per le patologie tumorali in esame e idonei anche per l'identificazione dei geni di predisposizione allo sviluppo dei tumori (Tab. 1), nonché dalla ricezione da parte del patologo, delle informazioni cliniche e anamnestiche utili. Va sottolineato che l'inclusione, nei pannelli NGS, dei geni di predisposizione al cancro, specifici per la patologia tumorale in esame, inclusi quelli non correlati a opzioni terapeutiche, non comporta un aggravio della spesa sanitaria e può essere raccomandata dai PDTA regionali anche per il profilo etico oltreché terapeutico.

### **Un'iniziativa organica di sanità pubblica per la prevenzione e la cura di precisione nei portatori di sindromi ereditarie di predisposizione ai tumori**

Sulla base di un'approfondita analisi delle principali criticità esistenti, la Fondazione Mutagens, in collaborazione con il Gruppo Tumori Ereditari di FAVO, ha proposto un'iniziativa organica di sanità pubblica per l'attuazione di un approccio organico e sistematico nella prevenzione e nella cura di precisione per tale popolazione ad alto rischio, attualmente oggetto di un'interlocuzione con le principali istituzioni sanitarie nazionali e regionali. L'iniziativa prevede le seguenti azioni, a vari livelli:

- una maggiore accessibilità, tramite l'inserimento nei LEA, ai test somatici (es. test universale reflex per la sindrome di Lynch sui tumori del colon-retto e dell'endometrio, test NGS multi-genici su tessuto tumorale) e genetici (es. test BRCA, test dei geni del MMR) per la identificazione dei portatori affetti, finalizzata alle terapie personalizzate (PARP inibitori, immunoterapici);
- l'efficace attuazione, tramite l'inserimento nei LEA, dello screening genetico a cascata sui familiari sani, in modo da identificare il maggior numero di portatori ad alto rischio genetico e consentire un programma sistematico di prevenzione sulle famiglie e non solo sugli individui;
- un coordinamento nazionale, in capo al Ministero della Salute, alle Agenzie Sanitarie Nazionali, alle Reti Oncologiche Regionali, alle Reti Regionali delle Malattie Rare, dei PDTA eredo-familiari regionali e aziendali/ospedalieri, come previsto

dal Piano Oncologico Nazionale 2023-2027 e dalle linee di Indirizzo AGENAS sui PDTA eredo-familiari, per garantirne l'armonizzazione, il monitoraggio e l'aggiornamento continuo;

- il riconoscimento a livello nazionale (come nella sindrome di Lynch e in altre sindromi già inserite nel registro delle malattie rare) del codice di esenzione dal ticket per tutti i portatori di sindromi ereditarie (BRCA in primis), ai fini di una più efficace ed efficiente gestione delle politiche sanitarie a loro favore;
- la costituzione di un Registro Unico nazionale e dei correlati Registri regionali dei portatori di sindromi ereditarie e di una piattaforma unica nazionale per la raccolta di dati anagrafici, genetici e clinici funzionale al miglioramento dei percorsi clinici e dell'attività di ricerca (es. utilizzo crescente dell'intelligenza artificiale);
- la creazione, in capo alle Reti Oncologiche, alle Reti delle Malattie Rare e ai dipartimenti di Prevenzione e Screening delle Regioni, di percorsi strutturati di sorveglianza anticipata e intensificata, finalizzati alla diagnosi precoce nei portatori sani/asintomatici, in stretto coordinamento con le strutture cliniche (IRCCS, AOU, AO pubblici e privati), che hanno in carico in prevalenza i portatori affetti.

È auspicabile che, grazie ad una visione a medio-lungo termine, un modello organico e sistematico, investimenti mirati, uno sforzo coordinato delle istituzioni sanitarie e di tutti gli stakeholder del SSN, si potrà disegnare e attuare una strategia di sanità pubblica altamente efficace, efficiente, equa ed etica, in grado di accreditare il nostro Paese a livello internazionale nella prevenzione e nella cura dei tumori ereditari. Questo approccio non solo qualificherà l'Italia come punto di riferimento a livello internazionale nella prevenzione e cura contro il cancro, ma offrirà anche vantaggi economici duraturi, contribuendo alla sostenibilità del SSN e al benessere generale della popolazione.

## BIBLIOGRAFIA

Elaborazioni della Fondazione Mutagens su dati della letteratura scientifica, in particolare Mattia Garutti e altri, *Hereditary Cancer Syndromes: A Comprehensive Review with a Visual Tool*, Genes, 30 aprile 2023.

Silvia Careccia e altri, *Lo sviluppo della rete della ricerca oncologica negli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico*, in AIOM, *I numeri del cancro in Italia 2023*, dicembre 2023.

Il Gruppo di Lavoro F.A.V.O. (Federazione Italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia) dei Tumori Ereditari si dedica ai portatori di sindromi ereditarie e agli organi a rischio ad esse correlate. Ad oggi ne fanno parte: Fondazi-

one Mutagens (promotore e coordinatore), ACTO Piemonte, AIMAC, AI-STOM, ALTO, Associazione Compagni di Viaggio, Fondo Edo Tempia, Europa Uomo Italia, Loto Onlus, Associazione Palinuro, Toscana Donna.

Conferenza Stato Regioni, *Piano Oncologico Nazionale 2023-2027, Screening e presa in carico personalizzata per i soggetti ad alto rischio eredo-familiare*, 26 gennaio 2023.

AGENAS, *Linee di indirizzo per la definizione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori su base ereditaria: colon, endometrio, mammella, ovaio, pancreas, prostata*, 15 dicembre 2024.



# Le vaccinazioni

## Il contributo di PASSI alla vaccinazione antinfluenzale

---

Maria Masocco\*, Valentina Minardi\*, Benedetta Contoli\*, Federica Asta\*, Gruppo Tecnico Nazionale PASSI e PASSI d'Argento

\* CNaPPS [Centro Nazionale per la Prevenzione delle malattie e la Promozione della Salute], Istituto Superiore di Sanità

La vaccinazione è la forma più efficace di prevenzione dell'influenza.

In Italia, in accordo con gli obiettivi della pianificazione sanitaria nazionale e con il perseguimento degli obiettivi specifici del programma di immunizzazione contro l'influenza, la vaccinazione antinfluenzale viene offerta attivamente e gratuitamente alle persone che per le loro condizioni personali corrono un maggior rischio di complicanze nel caso contraggano l'influenza.

Il Ministero della Salute raccomanda e offre gratuitamente la vaccinazione antinfluenzale agli ultra65enni (età abbassata ai 60 anni nella circolare inerente la stagione 2024-2025) e a tutte le persone, indipendentemente dall'età, affette da patologie croniche (come ad esempio le malattie croniche dell'apparato respiratorio, dell'apparato cardio-circolatorio, il diabete, i tumori, le epatopatie croniche, l'insufficienza renale), indicando come obiettivo minimo auspicabile di copertura vaccinale il 75% e come obiettivo ottimale il 95% in questi gruppi di popolazione.

L'offerta attiva e gratuita della vaccinazione contro l'influenza è inoltre anche indirizzata ad alcune categorie di lavoratori particolarmente esposti a contrarre il virus e/o a trasmetterlo a chi è a rischio di complicanze dell'influenza (personale sanitario e socio-sanitario, forze di polizia e vigili del fuoco, allevatori o chi lavora a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione da virus influenzali non umani) e alle donne in gravidanza.

### **Gli indicatori PASSI e PASSI d'Argento sul ricorso alla vaccinazione contro l'influenza**

PASSI e PASSI d'Argento indagano il ricorso alla vaccinazione contro l'influenza stagionale e grazie alla continuità della raccolta consentono di stimare la copertura per ogni campagna vaccinale a partire dalla campagna 2007-08 in PASSI e da quella

del 2015-16 in PASSI d'Argento. La copertura vaccinale antinfluenzale è definita come la quota di persone che, intervistate tra l'1 aprile e il 30 settembre di ciascun anno, riferiscono di avere effettuato la vaccinazione per l'influenza stagionale nei 12 mesi precedenti la data dell'intervista.

Tra i dati inerenti la salute della popolazione PASSI e PASSI d'Argento raccolgono informazioni sulle patologie croniche e sono in grado di stimare la quota di persone che riferiscono di aver ricevuto una diagnosi di patologia cronica fra quelle per le quali la vaccinazione antinfluenzale è raccomandata.

Sia in PASSI che in PASSI d'Argento le informazioni sulle patologie croniche sono raccolte dai cittadini intervistati come diagnosi medica riferita, attraverso la domanda: *"Un medico le ha mai diagnosticato o confermato una o più delle seguenti malattie?"* cui segue l'elenco di patologie:

Insufficienza renale

Bronchite cronica, enfisema, insufficienza respiratoria, asma bronchiale

Ictus o ischemia cerebrale

Ipertensione

Diabete

Infarto del miocardio, ischemia cardiaca o malattia delle coronarie

Altre malattie del cuore

Tumori (comprese leucemie e linfomi)

Malattie croniche del fegato, cirrosi

L'intervistato è invitato a fornire una risposta per ciascuna voce in elenco ed è possibile riferire più di una diagnosi medica fra quelle indagate. A partire dalle informazioni raccolte con questa domanda è possibile stimare:

- la quota di **"persone con cronicità"**, ovvero la quota di persone che riferiscono almeno una fra le diagnosi indagate;
- la quota di **"persone libere da cronicità"** ovvero la quota di persone che riferiscono di non aver ricevuto nessuna delle diagnosi indagate;
- la quota di **"persone affette da ciascuna patologia"**, ovvero la quota di chi riferisce una specifica diagnosi, come ad esempio la quota di persone che riferiscono di aver ricevuto (una volta nella vita) una diagnosi di tumore, o altra diagnosi fra quelle indagate.

Le informazioni raccolte sulle diagnosi di patologia cronica e le informazioni sulle caratteristiche socio-anagrafiche consentono di stimare la copertura vaccinale fra le categorie a rischio di complicanze di influenza (così come definite dal Ministero della Salute) e definire il profilo socio-anagrafico di chi ricorre a questa misura preventiva.

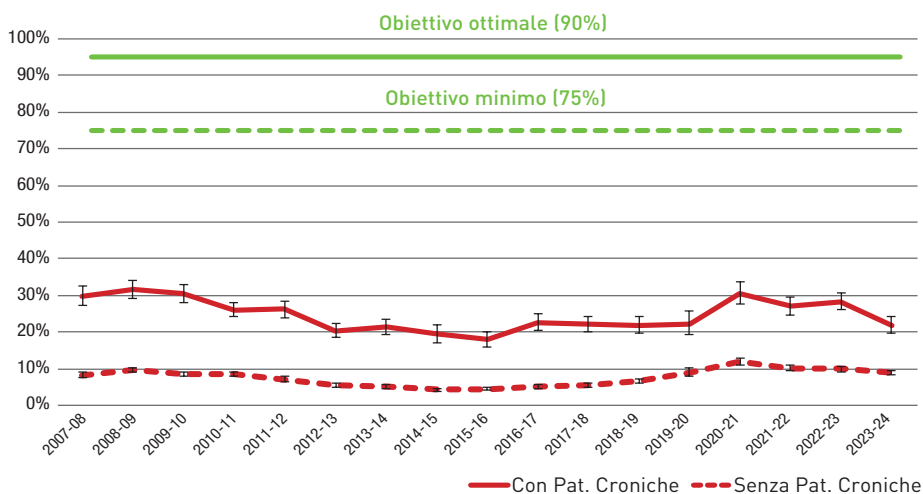
### **I dati sul ricorso alla vaccinazione contro influenza: l'evoluzione temporale e le caratteristiche socio-demografiche**

Il ricorso alla vaccinazione antinfluenzale fra le persone adulte di 18-64 anni è poco frequente e con un trend che non mostra alcun reale e stabile miglioramento. Nell'ultima campagna vaccinale 2023-24 si sono vaccinati meno del 22% dei 18-64enni affetti da cronicità e appena il 10% dei 18-64enni liberi da cronicità; inoltre, i trend temporali mostrano che, al di là del picco registrato in pandemia nell'inverno 2020-21, e subito rientrato, non sembra esserci nessuna tendenza verso il raggiungimento

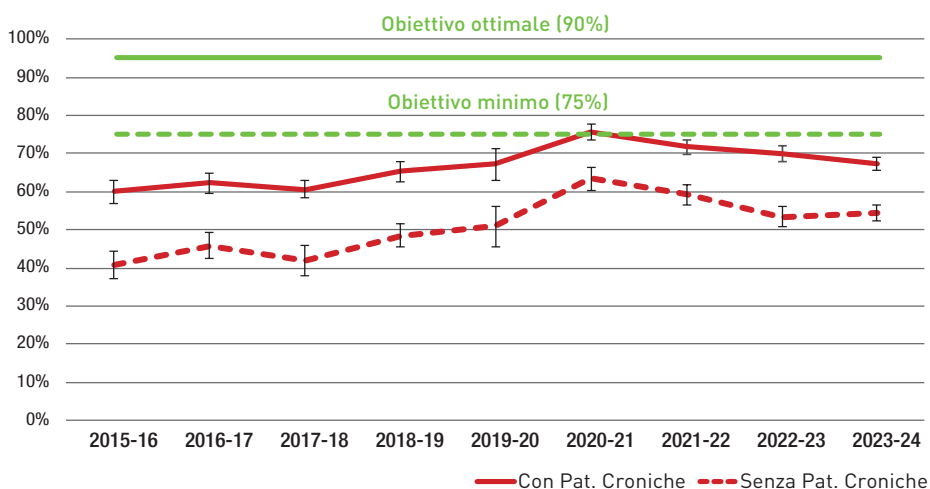
dell'obiettivo minimo di copertura del 75% indicato dal Ministero della Salute per le categorie a rischio di complicanze per influenza (Fig. 27A).

Fra gli ultra65enni il ricorso alla vaccinazione antinfluenzale è più frequente, ma si avvicina all'obiettivo minimo di copertura fra coloro che sono affetti da cronicità solo nella campagna vaccinale durante la pandemia di Covid-19 (quando sale al 76%); oggi, i dati riferiti all'ultima campagna vaccinale 2023-24 sono più bassi e pari ad una copertura del 68% fra ultra65enni con cronicità e del 54% fra ultra65enni liberi da patologie croniche (Fig. 27B).

#### A. Vaccinazione antinfluenzale fra 18-64enni con e senza patologie croniche



#### B. Vaccinazione antinfluenzale fra ultra65enni con e senza patologie croniche



**FIGURA 27.** Trend temporali della copertura vaccinale contro l'influenza fra i 18-64enni (A) e fra gli ultra65enni (B), con e senza patologie croniche, in Italia. Prevalenze medie annue e relativi Intervalli di Confidenza al 95%. PASSI 2008-2024 e PASSI d'Argento 2016-2024.

La copertura vaccinale fra le persone con diagnosi di malattia oncologica risulta nelle ultime due campagne vaccinali mediamente pari al 24% fra i 18-64enni e al 71% fra gli ultra65enni (Fig. 28).

Il profilo socio-anagrafico di chi ricorre alla vaccinazione antinfluenzale è, come visto dai dati di copertura complessivi, determinato fondamentalmente dalla presenza di patologie croniche e dall'età. Tuttavia, osservando i dati sugli ultra65enni (Fig. 29) emergono differenze per area geografica di residenza e per cittadinanza, per cui il ricorso alla vaccinazione è meno frequente al Nord rispetto al Centro-Sud e fra i cittadini stranieri rispetto ai cittadini italiani. Più sfumate o inesistenti risultano invece le differenze per altri determinanti sociali, come l'istruzione o le disponibilità economiche e per genere, sia in presenza che in assenza di patologie croniche.

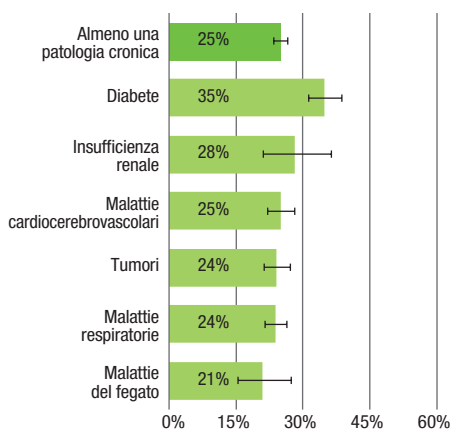
Analoghe differenze per area geografica e cittadinanza si osservano anche fra i 18-64enni, con e senza patologie croniche.

I dati PASSI e PASSI d'Argento mostrano come il ricorso alla vaccinazione antinfluenzale sia decisamente più elevato fra gli ultra65enni rispetto ai 18-64enni, e fra le persone affette da patologie croniche rispetto alle persone libere da cronicità, senza tuttavia raggiungere mai l'obiettivo minimo indicato dal Ministero della Salute per le categorie a rischio di complicanze per influenza, appunto anziani e persone con patologie croniche.

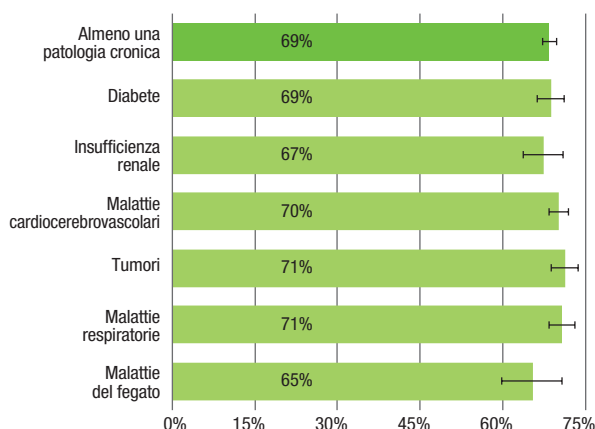
La pandemia di COVID-19 ha senza dubbio incentivato l'adesione alla campagna vaccinale contro l'influenza stagionale e ha fatto registrare, nella popolazione generale, adulta e anziana, con o senza cronicità, un picco significativo di adesione, il più alto registrato negli ultimi anni.

Le campagne di sensibilizzazione, la percezione del rischio elevato di complicazioni da influenza in combinazione con l'infezione da SARS-CoV-2 e l'implementazione

#### A. Coperture vaccinali fra 18-64enni con cronicità

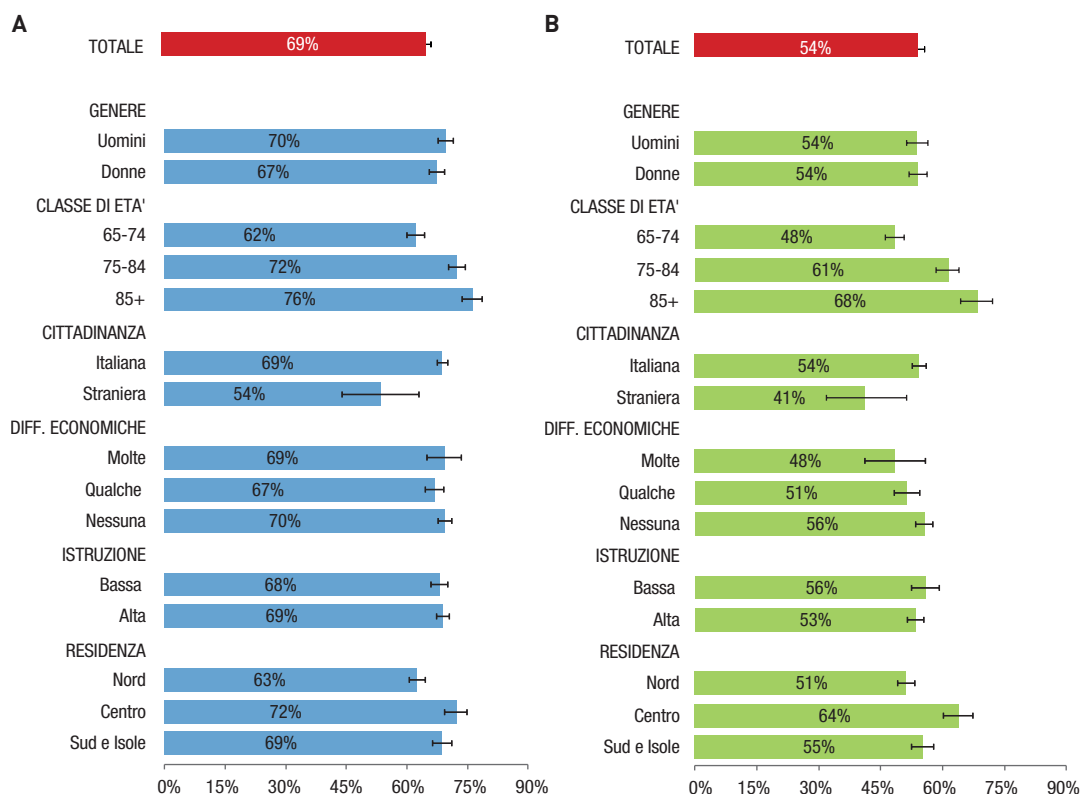


#### B. Coperture vaccinali fra gli ultra65enni con cronicità



**FIGURA 28.** Copertura vaccinale contro l'influenza fra i 18-64enni (A) e gli ultra65enni (B) con specifiche patologie croniche. Prevalenze medie annue e relativi Intervalli di Confidenza al 95%, stimate sulle ultime 2 campagne vaccinali. PASSI e PASSI d'Argento 2023-2024.

di politiche sanitarie mirate hanno certamente favorito la partecipazione alla vaccinazione contro l'influenza che tuttavia scende nelle stagioni successive per tornare a valori pre-pandemici. Sembra insomma che la spinta indotta dalla pandemia ad una maggiore adesione alla vaccinazione antinfluenzale si sia esaurita nel tempo e che non si sia tradotta in una maggiore e consolidata attenzione alla prevenzione delle infezioni virali, neppure fra le persone più fragili per cronicità. Questo risultato sottolinea quanto sia cruciale potenziare la comunicazione sui benefici della vaccinazione antinfluenzale e mantenere l'attenzione sulle politiche di prevenzione.



**FIGURA 29.** Il profilo socio-anagrafico di chi ricorre alla vaccinazione contro l'influenza: le coperture vaccinali fra gli ultra65enni con patologie croniche (A) e senza patologie croniche (B), per caratteristiche socio-anagrafiche. Prevalenze medie annue e relativi Intervalli di Confidenza al 95%, stimate sulle ultime 2 campagne vaccinali. PASSI d'Argento 2023-2024.

## BIBLIOGRAFIA

Circolare ministeriale annuale "Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2024-2025"  
<https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2024&codLeg=100738&parte=1%20&serie=null> -  
 Ultimo accesso 04/08/2025]

## Vaccinazioni nei pazienti oncologici

---

Angioletta Lasagna <sup>1</sup>, Paolo Pedrazzoli <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento Oncologia, Comprehensive Cancer Center, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

<sup>2</sup> Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università degli Studi Pavia

### Introduzione

I pazienti oncologici rappresentano una categoria clinica a più elevato rischio infettivo rispetto alla popolazione generale, a causa della combinazione della patologia neoplastica e dell'immunosoppressione indotta da trattamenti attivi oncologici, di radioterapia e chirurgici<sup>1</sup>.

Tali condizioni aumentano la vulnerabilità a forme morbose lievi o severe – con possibile evoluzione verso sepsi o in ultimo *exitus* – in parte prevenibili attraverso strategie vaccinali mirate<sup>2-4</sup>.

Nonostante vi siano vaccini disponibili e vengano offerti gratuitamente ai pazienti oncologici, i tassi di copertura vaccinale in questa popolazione restano drammaticamente bassi, con ricadute negative sull'outcome oncologico, sull'efficacia terapeutica, e sulla sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), sia in termini di costi diretti (ricoveri, terapie anti-infezione) sia indiretti (interruzioni e/o ritardi nell'iter oncologico)<sup>5</sup>.

### Dati di copertura vaccinale: gap e trend

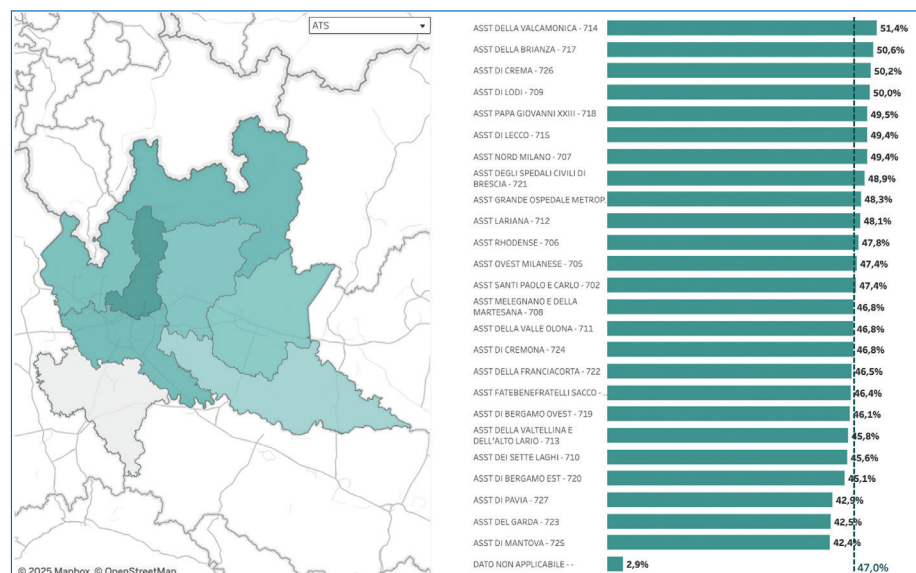
#### Dati Regione Lombardia

Alcune Regioni stanno cercando di superare questi limiti creando programmi atti a reperire i dati di copertura vaccinale nei pazienti oncologici per taluni tipi di vaccino. Regione Lombardia ha recentemente fornito alcuni dati sulla copertura vaccinale nei pazienti oncologici suddividendo le percentuali per tipologia di vaccino (anti-influenzale, anti-pneumococcica e anti-HZ) e per ATS.

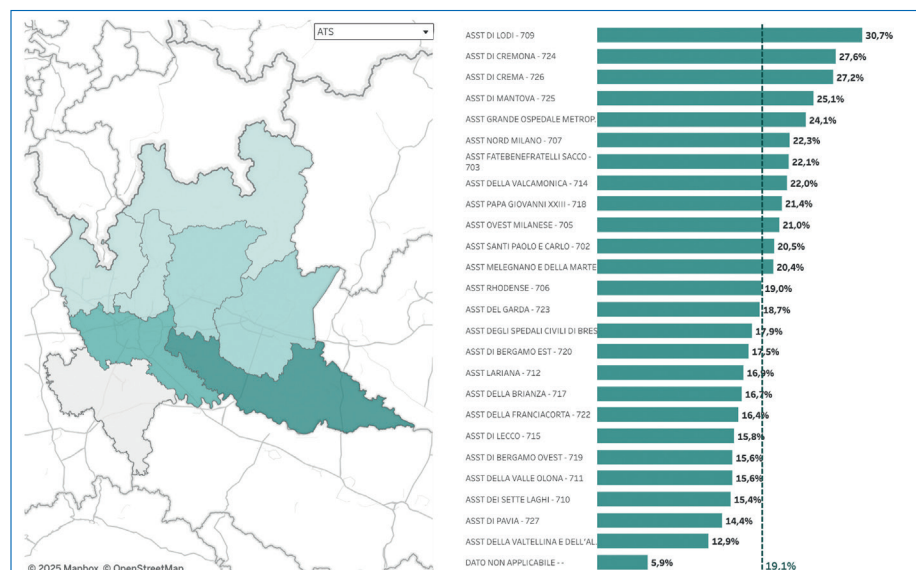
L'analisi, aggiornata al 31 maggio 2025, relativa alla popolazione oncologica in Regione Lombardia (n = 689.044), ha evidenziato i seguenti tassi di copertura:

**Vaccino Anti-influenzale** (Fig 30): Copertura: 47,0%, Numero di vaccinati: 323.931,  
**Vaccino Anti-pneumococco** (Fig 31): Copertura: 19,1%, Popolazione vaccinata: 131.770  
**Vaccino anti-Herpes zoster (HZ)** (Fig 32): Copertura: 4,8 %, Vaccinati: 33.075

Questi valori, se confrontati con quelli rilevati ad aprile 2024 (44,6 % – 16,2 % – 2,7 %, rispettivamente), mostrano un progressivo modesto incremento. Tuttavia, i dati restano significativamente al di sotto degli obiettivi delineati a livello nazionale



**FIGURA 30. Vaccinazione anti-influenzale.**



**FIGURA 31. Vaccinazione anti-pneumococco.**

(PNPV) ed europeo, per cui target quali  $\geq 75\%$  per antinfluenzale,  $\geq 60\%$  per pneumococco e  $\geq 50\%$  per HZ (soprattutto over 65) rappresentano standard minimi per soggetti fragili.

### Impatto sui percorsi oncologici e sulla sostenibilità

La copertura subottimale comporta un'esposizione continua a:

- Infezioni respiratorie gravi (influenza, polmonite da pneumococco), che possono provocare sospensione o modifica delle linee terapeutiche oncologiche.
- Infezioni causate da HZ, fonte di morbidità acuta e rischio di complicanze neurologiche a lungo termine.

Questa condizione favorisce un aumento dei ricoveri acuti, dei costi ospedalieri e territoriali correlati e della pressione organizzativa sul sistema assistenziale.

### Barriere strutturali al monitoraggio vaccinale

#### Limitazioni dell'anagrafe vaccinale

L'Anagrafe Nazionale Vaccini, istituita con il DM 2018, non dispone di sistemi per la disaggregazione dei dati per patologia, ostacolando la valutazione della copertura in specifiche categorie fragili, quali i pazienti oncologici.

A livello regionale, l'accesso alle anagrafi vaccinali è vincolato a operatori sanitari ASL o del servizio scolastico, escludendo MMG, specialisti oncologi e altri professionisti coinvolti. Tale situazione preclude:

- L'identificazione dei pazienti oncologici eleggibili per campagne specifiche (es. Giornate vaccinali *ad hoc*).
- La valutazione continuativa dello stato vaccinale individuale.
- L'implementazione di inviti mirati o follow-up automatizzati.

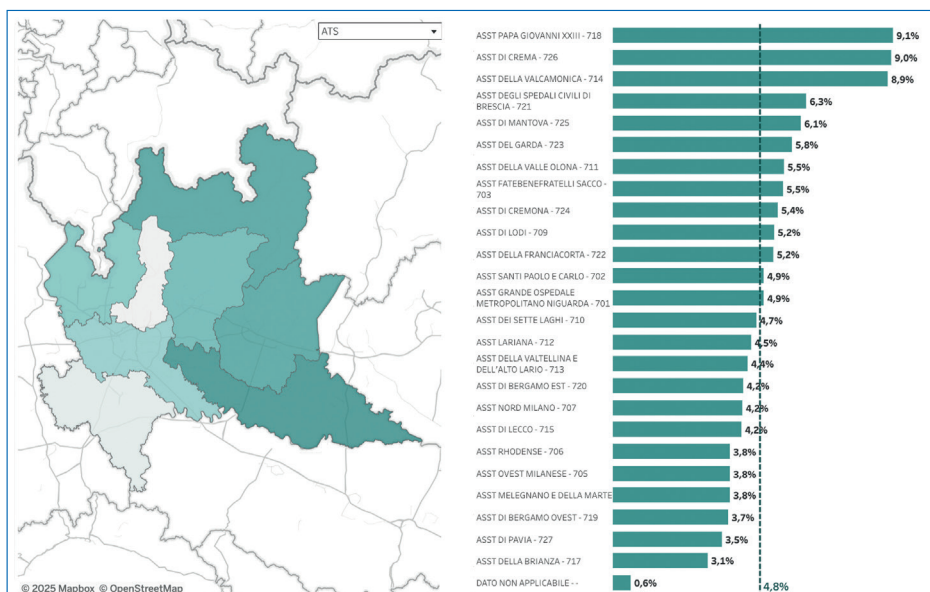


FIGURA 32. Vaccinazione anti-Herpes Zoster.



### Conseguenze operative

Le criticità nell'accesso e nella tracciabilità producono:

- Impossibilità di attivare campagne vaccinali specifiche per patologia.
- Mancanza di accordi strutturati tra ospedale, medicina territoriale e farmacie per *reminder* e facilitazione all'adesione.
- Difficoltà nel monitoraggio dell'interazione vaccino – terapia oncologica.
- Carenza di strumenti per valutare l'impatto delle vaccinazioni su outcome clinici e costi. Queste limitazioni configurano un gap strutturale per la *governance* della prevenzione vaccinale oncologica.

## Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2023–2025

### Aspetti innovativi

I principali aspetti innovativi del PNPV 2023-2025<sup>8</sup> possono così essere schematizzati:

- Eliminazione del vincolo tra l'aggiornamento del calendario vaccinale e il piano generale, consentendo aggiornamenti differenziati per categorie fragili.
- Ampliamento dell'offerta vaccinale in farmacia, nelle farmacie rurali e ospedaliere convenzionate.
- Enfasi sull'inclusione delle vaccinazioni nei PDTA oncologici, come riconosciuto dalle principali Società Scientifiche nazionali ed internazionali (AIOM e ASCO) con la pubblicazione di Linee Guida sulle vaccinazioni nel paziente oncologico<sup>9</sup>.

### Aree critiche non risolte

- Nessun meccanismo automatizzato per l'identificazione e la segnalazione di pazienti oncologici non vaccinati.
- Assenza di una interoperabilità tra sistemi informativi ospedalieri (Cartelle Cliniche Elettroniche) e anagrafe vaccinale.
- Mancanza di strumenti digitali per inviti attivi, monitoraggio continuo e valutazione dell'efficacia delle strategie vaccinali.

### Proposte future

Per superare le barriere individuate e colmare i gap vaccinali, si potrebbero ipotizzare interventi migliorativi a più livelli.

### Integrazione delle vaccinazioni nei PDTA oncologici

- Definire linee guida operative che stabiliscano il momento vaccinale standard, in genere prima dell'inizio dei trattamenti oncologici attivi.
- Inserire tracciabilità obbligatoria dell'avvenuta vaccinazione nella cartella oncologica.
- Integrare il consenso alla vaccinazione nel Consenso Informato Oncologico standard.

### Abilitazione degli oncologi all'accesso all'anagrafe vaccinale

- Proporre una deroga normativa per riconoscere ufficialmente il ruolo degli oncologi e specialisti nell'accesso ai dati vaccinali.
- Introdurre sistemi di autenticazione forte (SPID/CIE) con livelli di accesso controllati per garantire sicurezza e privacy.

- Implementare la coscienza e la conoscenza dell'importanza delle vaccinazioni da parte dell'oncologo.

### Campagne vaccinali per patologia

- Utilizzare database regionali per identificare coorti di pazienti oncologici eleggibili e attivare processi di invito attivo qualificato (email, sms, lettera cartacea).
- Attivare percorso di vaccinazione facilitata presso farmacie convenzionate e studi MMG, con protocolli condivisi.
- Predisporre reminder digitali e follow-up tramite flussi automatizzati.

### Definizione di obiettivi condivisi di copertura

- Definire target specifici e misurabili a livello regionale e aziendale che devono essere integrati nei Sistema Nazionale di Verifica e Controllo dei LEA e adottati per i Contratti di Valorizzazione delle Performance (Performance H-Farm).

### Trasparenza e monitoraggio

- Inserire i tassi di copertura vaccinale per condizione oncologica nei report annuali del Ministero della Salute e nei LEA.
- Consentire la visualizzazione pubblica dei dati (per aggregati territoriali), stimolando responsabilità istituzionale e pressione positiva per miglioramento con la possibilità di intraprendere azioni correttive tempestive.

### Conclusioni

Il SSN dispone di strumenti adeguati, ma è necessaria una volontà politica condivisa per realizzare una piena integrazione tra oncologia, sanità pubblica e medicina territoriale. La vaccinazione nei percorsi oncologici rappresenta una componente essenziale della cura globale del paziente.

### BIBLIOGRAFIA

1. Delgado A, Guddati AK. Infections in Hospitalized Cancer Patients. *World Journal of Oncology*. 2021;12(6):195–205.
2. Pedrazzoli P, Lasagna A, Cassaniti I, et al. Vaccination for seasonal influenza, pneumococcal infection and SARS-CoV-2 in patients with solid tumors: recommendations of the Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). *ESMO Open*. 2023;8(3):101215.
3. Pedrazzoli P, Lasagna A, Cassaniti I, et al. Vaccination for herpes zoster in patients with solid tumors: a position paper on the behalf of the Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). *ESMO Open*. 2022;7(4):100548.
4. Kamboj M, Bohlke K, Baptiste DM, et al. Vaccination of Adults With Cancer: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(14):1699–721.
5. Kazi B, Talukdar Z, Schriefer J. Quality Improvement Interventions to Enhance Vaccine Uptake in Cancer Patients: A Systematic Review. *Journal for Healthcare Quality*. 2024;46(2):81–94.
6. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2023–2025. Available from: <https://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?id=4828&area=vaccinazioni&menu=vuoto>. Accessed: June 5, 2024.
7. Ministero della Salute. Piano Oncologico Nazionale: documento di pianificazione e indirizzo per la prevenzione e il contrasto del cancro 2023–2027. Available from: [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_3291\\_allegato.p](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3291_allegato.p). Accessed: June 5, 2024.
8. WHO (World Health Organization). Immunization, Vaccines and Biologicals. Available from: <https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization>. Accessed: June 5, 2024.
9. Linee Guida AIOM: Vaccinazione del paziente oncologico. Available from: Linee guida vaccinazione del paziente oncologico | AIOM. Accessed: June 5, 2024.

## Proteggere il domani: un modello europeo per rafforzare la prevenzione HPV

---

Raffaella Bucciardini

Direttore, Centro Nazionale per la Salute Globale – Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia

### Introduzione

Il papillomavirus umano (HPV) rappresenta una delle principali cause di tumori prevenibili a livello globale, ed è responsabile della quasi totalità dei tumori della cervice uterina, oltre a contribuire in maniera significativa all'incidenza di altre forme tumorali come il carcinoma anale, vulvare, vaginale, penieno e orofaringeo. Nonostante l'ampia disponibilità di strumenti preventivi efficaci, in particolare la vaccinazione e lo screening, il carico globale e nazionale delle patologie HPV-correlate rimane ancora elevato, soprattutto a causa di una persistente variabilità nell'adesione ai programmi di prevenzione e nelle coperture vaccinali.

Nel 2020, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha adottato la Strategia Globale per l'eliminazione del cancro della cervice uterina come problema di salute pubblica, fissando obiettivi chiari e misurabili da raggiungere entro il 2030 secondo la logica "90-70-90": vaccinare il 90% delle ragazze entro i 15 anni, garantire uno screening cervicale efficace ad almeno il 70% delle donne entro i 35 anni e almeno una volta entro i 45 anni, e assicurare il trattamento al 90% delle donne con lesioni precancerose o tumori invasivi. La piena realizzazione di questi obiettivi permetterebbe non solo di ridurre drasticamente l'incidenza e la mortalità per cancro della cervice uterina, ma anche di generare benefici indiretti in termini di prevenzione di altri tumori HPV-correlati.

A livello europeo, l'impegno nella lotta contro l'HPV si è consolidato ulteriormente con l'adozione del Europe's Beating Cancer Plan (Piano europeo di lotta contro il cancro), che individua nella prevenzione primaria e secondaria uno dei pilastri fondamentali per ridurre il peso del cancro nei prossimi decenni. Tra le iniziative faro del Piano europeo figura esplicitamente l'obiettivo di eliminare il tumore della cervice uterina attraverso un potenziamento coordinato dei programmi vaccinali e di screening nei Paesi membri.

In questo quadro si colloca la Joint Action PERCH (PartnERship to Contrast HPV), un'iniziativa che riflette la volontà condivisa degli Stati europei di rafforzare le politiche di prevenzione e promuovere l'equità nell'accesso agli interventi preventivi. La Joint Action si inserisce in un contesto in cui, nonostante importanti progressi, permangono disuguaglianze tra Paesi e all'interno degli stessi territori nazionali in termini di copertura vaccinale, organizzazione dei programmi di screening e diffusione della cultura della prevenzione.

PERCH nasce dunque come risposta concreta e coordinata alla sfida europea di contrasto ai tumori HPV-correlati, con l'obiettivo generale di sostenere i Paesi Europei nel raggiungimento degli obiettivi globali OMS e delle priorità stabilite dal Piano europeo per la lotta contro il cancro, valorizzando al contempo le esperienze e le buone pratiche maturate a livello locale.

In Italia, il carico dei tumori HPV-correlati resta significativo e rappresenta un'emergenza di sanità pubblica che richiede azioni coordinate e strutturate. I dati più recenti indicano che ogni anno si stimano circa 2.400 nuovi casi di tumore del collo dell'utero e circa 500 decessi, con una quota superiore al 95% attribuibile all'HPV. Anche altri tumori correlati al virus, come quelli dell'orofaringe, dell'ano, del pene, della vulva e della vagina, mostrano incidenze rilevanti e tassi di mortalità non trascurabili (Tab. 21).

Nonostante l'offerta gratuita e attiva della vaccinazione HPV in tutte le Regioni italiane, le coperture vaccinali si mantengono ben al di sotto dell'obiettivo fissato dall'OMS (90%) e dal Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025 (95%). I dati aggiornati mostrano che, per le coorti di dodicenni, la percentuale di ragazze che completano il ciclo vaccinale si attesta tra il 46% e il 54%, mentre per i ragazzi oscilla tra il 25% e il 39%, con marcate variazioni regionali (Tab. 22). Questo divario tra obiettivi e realtà mette in luce la necessità urgente di strategie più incisive, inclusive e mirate, rafforzando ulteriormente la necessità di una strategia condivisa e sinergica come la Joint Action PERCH, capace di sostenere il nostro Paese, insieme agli altri Paesi europei, nel colmare i gap di copertura vaccinale e di accesso ai programmi di screening. PERCH si configura dunque come una leva strategica non solo a livello europeo, ma anche nazionale, per accrescere l'impatto degli interventi preventivi, ridurre le disuguaglianze e avanzare concretamente verso l'eliminazione dei tumori HPV-correlati.

### **PERCH: un modello europeo per rafforzare la prevenzione HPV**

La Joint Action PERCH, finanziata dal programma EU4Health 2021-2027 e coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità, rappresenta un'iniziativa strategica per rafforzare le politiche di prevenzione dei tumori HPV-correlati. Il progetto ha preso avvio a novembre 2022 e si è concluso ad agosto 2025, per una durata complessiva di 30 mesi. Coinvolge 18 Paesi europei e 34 organizzazioni partner, con l'obiettivo di supportare i Paesi europei nell'attuazione del *Beating Cancer Plan* dell'Unione Europea e nel raggiungimento dei target della strategia OMS "90-70-90" per l'eliminazione del cancro cervicale.

Il progetto è organizzato in sette Work Package:

#### **WP1 – Coordinamento e gestione (Coordination & Management)**

Supervisione tecnica e amministrativa dell'intera azione congiunta.

**WP2 – Comunicazione e disseminazione (Dissemination & Communication)**

Attività di comunicazione interna, verso stakeholder e pubblica, compreso il sito ufficiale di progetto.

**WP3 – Valutazione (Monitoring & Evaluation)**

Monitoraggio continuo dei progressi rispetto agli obiettivi predefiniti.

**WP4 – Integrazione e sostenibilità (Integration & Sustainability)**

Integrazione dei risultati nella policy nazionale e sviluppo di un piano di sostenibilità a lungo termine per le coperture vaccinali anti-HPV.

**WP5 – Monitoraggio (Monitoring)**

Definizione e implementazione di indicatori condivisi per la copertura vaccinale e attività di screening HPV nei Paesi partecipanti.

**WP6 – Miglioramento della conoscenza e consapevolezza (Improving Knowledge & Awareness to Increase Vaccine Uptake in Target Communities)**

Progettazione e conduzione di attività educative rivolte a giovani, genitori e comunità target per aumentare la fiducia e la conoscenza sul vaccino HPV.

**WP7 – Formazione e supporto nella comunicazione (Training & Support in Vaccine Communication)**

Sviluppo di pacchetti formativi e corsi per operatori sanitari, focalizzati su competenze comunicative, gestione del dubbio e ascolto attivo con adolescenti e famiglie.

**Attività realizzate nell'ambito di PERCH****Interventi sviluppati nei diversi ambiti di lavoro**

- Conduzione di un needs assessment europeo, tramite survey strutturate e interviste nei Paesi partecipanti.
- Analisi dei programmi vaccinali anti-HPV: modelli organizzativi, accessibilità, modalità di invito e reminder.
- Studio delle barriere e dei facilitatori alla vaccinazione, con focus su gruppi difficili da raggiungere (hard to reach).
- Indagine sui determinanti dell'esitazione vaccinale nei diversi contesti socioculturali.
- Mappatura dei sistemi informativi vaccinali e verifica delle capacità di collegamento con dati di screening e outcome oncologici.
- Sviluppo e realizzazione di percorsi formativi per operatori sanitari, centrati sulla comunicazione efficace.
- Lancio di campagne di sensibilizzazione rivolte a giovani, famiglie e comunità.
- Avvio di azioni pilota locali e nazionali per testare strategie innovative.
- Raccolta e confronto di buone pratiche replicabili tra Paesi.
- Produzione di materiali e strumenti operativi adatti a diversi destinatari (professionisti, scuole, decisori).

**Attività trasversali che hanno accompagnato il progetto**

- Organizzazione di incontri tecnici, workshop e gruppi di lavoro per il confronto tra partner e Work Package.
- Coordinamento delle attività di comunicazione e disseminazione, a sostegno dell'intero progetto.

- Azioni di advocacy e dialogo istituzionale per favorire l'adozione e la diffusione delle strategie nei Sistemi Sanitari Nazionali.

## **Risultati principali della Joint Action PERCH**

I risultati più significativi emersi sono riportati di seguito.

### **1. Formazione degli operatori sanitari**

Una componente centrale del progetto ha riguardato la formazione del personale sanitario coinvolto nella promozione e somministrazione del vaccino HPV.

- Sono stati formati oltre 21.500 operatori sanitari in 11 Paesi, con moduli dedicati agli aspetti clinici, epidemiologici e comunicativi.
- I corsi hanno incluso tecniche per affrontare le resistenze vaccinali e migliorare il dialogo con genitori e adolescenti.
- Le valutazioni pre/post hanno mostrato un incremento medio dell'88,7% delle conoscenze tra i partecipanti con livello iniziale basso, a dimostrazione dell'efficacia degli interventi educativi.

### **2. Comunicazione pubblica e materiali informativi**

PERCH ha generato un forte impulso nella produzione e disseminazione di contenuti informativi accessibili, validati e culturalmente adattati.

- Diversi Paesi hanno implementato o aggiornato strategie nazionali di comunicazione sull'HPV, ispirate al modello PERCH.
- Sono stati creati strumenti innovativi multilingua, come:
  - il videoclip “Proteggi il domani”, co-creato con studenti italiani;
  - podcast bilingue per operatori sanitari e cittadini;
  - infografiche, social cards, brochure, toolkit educativi e materiali visuali adattati per target specifici.
- In numerosi contesti sono stati aggiornati i portali pubblici ufficiali e lanciate campagne digitali coordinate per aumentare la fiducia nella vaccinazione.

### **3. Esitazione vaccinale: analisi e contrasto**

Un'area prioritaria è stata la comprensione e la risposta all'esitazione vaccinale, che rappresenta un ostacolo diffuso nei Paesi partecipanti.

- Sono state realizzate indagini qualitative e quantitative in più Paesi, tra cui survey, interviste e focus group con adolescenti, famiglie e operatori.
- Tra i fattori critici emersi: disinformazione, bassa percezione del rischio, impatto dei social media e mancanza di raccomandazione attiva da parte dei professionisti sanitari.
- Queste evidenze sono state integrate nello sviluppo dei materiali comunicativi e nella progettazione delle formazioni, per risposte più mirate e basate sull'evidenza.

### **4. Screening e integrazione dei dati**

PERCH ha evidenziato la necessità di rafforzare il collegamento tra vaccinazione HPV e altri strumenti di prevenzione secondaria.

- È stata condotta una mappatura dei sistemi informativi nazionali, rivelando che in molti contesti non esistono flussi integrati tra dati vaccinali, screening cervicali e outcome oncologici.

- Il progetto ha sviluppato raccomandazioni per l'integrazione dei dati, sia a livello tecnico (data linkage) che etico-giuridico (privacy, consenso, interoperabilità).
- Questi strumenti sono fondamentali per valutare l'efficacia reale dei programmi vaccinali e guidare la pianificazione sanitaria.
- Alcuni Paesi partner hanno già avviato sperimentazioni pilota per collegare anagrafi vaccinali, registri screening e registri tumori.

### Sfide ancora aperte per la prevenzione dei tumori HPV-correlati

I risultati della Joint Action PERCH confermano che è possibile rafforzare in modo concreto la prevenzione dei tumori HPV-correlati in Europa, ma mettono anche in luce diverse criticità sistemiche che restano aperte e richiedono azioni strutturate e continuative.

In primo luogo, persistono ampie disuguaglianze nella copertura vaccinale, con forti variazioni tra Paesi, tra aree geografiche e tra gruppi socio-economici. In particolare, i maschi adolescenti, le comunità vulnerabili e le aree a bassa disponibilità di servizi sanitari continuano a registrare livelli di adesione inferiori rispetto agli standard raccomandati. Questo scenario impone un ripensamento dell'organizzazione dell'offerta vaccinale, valorizzando luoghi di prossimità e inclusione come la scuola, che in diversi contesti europei si è dimostrata un canale efficace per raggiungere target difficili da intercettare. Rafforzare i programmi scolastici di vaccinazione significa non solo rimuovere barriere logistiche, ma anche offrire un'occasione educativa strutturata, capace di promuovere consapevolezza e responsabilità condivisa.

Una sfida altrettanto cruciale riguarda la capacità di parlare il linguaggio dei destinatari. L'esperienza di PERCH ha dimostrato che sapere comunicare con ragazzi e famiglie, utilizzando un linguaggio comprensibile, vicino e coerente con i canali di rife-

Sede Tumorale	Nuovi casi (v.a.)*	Tasso standardizzato per 100.000	Frazione attribuibile all'HPV (%)	Morti nell'anno	Prevalenza a 1 anno	Prevalenza a 5 anni
Ano	1.531	1,0	88	426	1.295	4.738
Cervice uterina	2.479	5,0	100	1.156	2.154	8.802
Orofaringe	1.532	1,2	31	821	1.283	4.747
Pene	711	0,8	50	162	609	2.270
Vagina	280	0,3	70	122	215	688
Vulva	1.728	1,6	43	684	1.440	5.148

**TABELLA 21. Tumori HPV correlati in Italia (stime 2022).** \* Valore assoluto

Fonte: International Agency for Research on Cancer – World Health Organization

rimento dei più giovani, è decisivo per aumentare l'adesione. Un esempio emblematico è il brano rap "Proteggi il domani", co-creato con studenti italiani, che ha trasformato un messaggio di salute pubblica in un contenuto musicale capace di generare coinvolgimento e riconoscimento. Questo approccio, partecipato, creativo e adattato ai diversi contesti culturali, rappresenta una direzione chiara per le strategie di comunicazione future.

Un'altra sfida chiave è rappresentata dalla frammentazione dei sistemi informativi: in molti contesti non esiste un collegamento strutturato tra le banche dati relative alla vaccinazione, allo screening cervicale e agli esiti oncologici. Questa mancanza di integrazione ostacola la capacità di valutare in modo equo ed efficace l'impatto degli interventi, limitando la possibilità di azioni correttive tempestive e basate sui dati. È dunque fondamentale rafforzare le architetture digitali, promuovendo registri interoperabili e standard comuni per l'analisi comparativa, nell'ottica di un sistema di prevenzione integrato e sostenibile.

In parallelo, l'esitazione vaccinale rimane una barriera trasversale, alimentata da disinformazione, scarsa percezione del rischio e debolezza del dialogo tra operatori sanitari e cittadini. Contrastarla richiede un investimento continuo in formazione, comunicazione pubblica e partecipazione comunitaria, con approcci differenziati per contesti, culture e livelli di alfabetizzazione sanitaria.

In definitiva, PERCH ha aperto la strada a un modello europeo di prevenzione che punta a integrare prevenzione primaria e secondaria, ridurre le disuguaglianze e generare fiducia. La sfida attuale è trasformare queste azioni in politiche strutturali, con risorse dedicate, pianificazione stabile e alleanze tra istituzioni sanitarie, educative e sociali. Solo così sarà possibile garantire che la protezione dal cancro HPV-correlato sia un diritto effettivo per tutti e tutte, indipendentemente da dove si nasce o si vive.

#### Ragazze – Dati aggiornati al 2023

Coorte di nascita	Età al momento della rilevazione	Copertura ciclo completo (%)	Variazione rispetto al 2022
2011	12 anni	45,39%	+6,61%
2010	13 anni	60,78%	+4,60%
2008	15 anni	69,57%	+0,25%

#### Ragazzi – Dati aggiornati al 2023

Coorte di nascita	Età al momento della rilevazione	Copertura ciclo completo (%)	Variazione rispetto al 2022
2011	12 anni	39,35%	+5,06%
2010	13 anni	51,64%	+2,84%

**TABELLA 22. Copertura Vaccinale HPV – Rilevazione più recente.**

Fonte: Ministero della Salute. Commento tecnico alle coperture vaccinali anti-HPV – dati aggiornati al 31/12/2023.



## BIBLIOGRAFIA

- World Health Organization (WHO). Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>
- World Health Organization (WHO). Cervical cancer elimination initiative. Geneva: WHO; 2023. Available from: <https://www.who.int/initiatives/cervical-cancer-elimination-initiative>
- European Commission. Europe's Beating Cancer Plan. Brussels: European Commission; 2021. Available from: [https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-02/eu\\_cancer-plan\\_en\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-02/eu_cancer-plan_en_0.pdf)
- Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM). I numeri del cancro in Italia 2023. Brescia: Intermedia Editore; 2023. Available from: <https://www.aiom.it/i-numeri-del-cancro/>
- Ministero della Salute. Commento tecnico alle coperture vaccinali anti-HPV – dati aggiornati al 31/12/2023. Roma: Ministero della Salute; 2024. Available from: [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_bancheDati\\_39\\_0\\_3\\_file.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bancheDati_39_0_3_file.pdf)
- Quotidiano Sanità. Vaccino HPV, aggiornate le coperture: nel 2023 completato il ciclo dal 60,8% delle ragazze e dal 51,6% dei ragazzi del 2010. 24 giugno 2024. Available from: [https://www.quotidianosanita.it/studi-e-analisi/articolo.php?articolo\\_id=128089](https://www.quotidianosanita.it/studi-e-analisi/articolo.php?articolo_id=128089)
- Joint Action PERCH. Deliverables and public materials (2022–2025). Available from: <https://www.perch-ja.eu>
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Introduction of HPV vaccines in EU countries – progress and challenges. Stockholm: ECDC; 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/introduction-hpv-vaccines-eu-progress-and-challenges>
- Osservatorio Nazionale Screening (ONS). Rapporto annuale sullo screening cervicale in Italia. Roma: ONS; 2023. Available from: <https://www.osservatorionazionalescreening.it>
- Gilca V, Sauvageau C, Boulianne N, et al. HPV vaccine school-based programs: a review. *J Infect Public Health*. 2013;6(2):81–89.
- Rebaud C, et al. Effect of an HPV vaccination promotion intervention targeting adolescents and their parents, general practitioners, and pharmacists: a cluster randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2024;7(6):e2415374. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.15374
- Nowotwory Journal of Oncology. School-based HPV vaccination programs in Europe: review and evidence. 2024. Available from: [https://journals.viamedica.pl/nowotwory\\_journal\\_of\\_oncology/article/download/99853/77516](https://journals.viamedica.pl/nowotwory_journal_of_oncology/article/download/99853/77516)
- BMC Public Health. HPV vaccination in schools: comparative effectiveness in Europe. 2025. Available from: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-025-22343-w>
- CENSIS. Papillomavirus: lotta ai tumori – Sintesi dei risultati. Roma: Centro Studi Investimenti Sociali; 2022. Disponibile su: [https://www.censis.it/sites/default/files/downloads/Sintesi\\_Papilloma%20virus.pdf](https://www.censis.it/sites/default/files/downloads/Sintesi_Papilloma%20virus.pdf)

## Il contributo di PASSI alla vaccinazione HPV

---

Maria Masocco\*, Valentina Minardi\*, Benedetta Contoli\*, Federica Asta\*, Gruppo Tecnico Nazionale PASSI e PASSI d'Argento

\* CNaPPS [Centro Nazionale per la Prevenzione delle malattie e la Promozione della Salute], Istituto Superiore di Sanità

### **La vaccinazione HPV e il suo ruolo nella prevenzione dei tumori della cervice uterina**

Il virus del papilloma umano (Papilloma virus o HPV) è responsabile del carcinoma della cervice uterina, primo tumore riconosciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come totalmente riconducibile ad una infezione virale.

Per questa ragione, le linee guida europee riguardanti lo screening per la diagnosi precoce dei tumori della cervice uterina, già nel 2015, raccomandavano a tutti gli Stati membri l'introduzione dell'HPV-test come test primario nelle donne di età superiore ai 30 anni e la prevenzione primaria con la vaccinazione anti-HPV nelle adolescenti.

L'infezione da HPV è la più comune tra le infezioni a trasmissione sessuale. Il contagio può avvenire anche solo attraverso il contatto di cute e mucose; molte infezioni da HPV sono del tutto asintomatiche, generalmente le persone contagiate non presentano manifestazioni dell'infezione ma continuano ad essere in grado di trasmetterla; per queste ragioni la circolazione del virus resta alta, perché è alta la presenza di portatori sani asintomatici.

Quando si presentano le manifestazioni cliniche dell'infezione sono determinate dal genotipo dell'HPV contratto ed esistono più di un centinaio di ceppi dell'HPV; alcuni di questi sono "sierotipi a basso rischio" e causano lesioni sostanzialmente benigne seppur altamente contagiose, come condilomi e verruche che compaiono nella zona ano-genitale o lesioni di basso grado delle mucose respiratorie, orale e congiuntivale; altri ceppi sono "sierotipi ad alto rischio" ovvero oncogeni e sono causa di tumori maligni della cervice uterina e di tumori anogenitali e orofaringei, nella donna come nell'uomo.

Nella maggior parte dei casi le infezioni da HPV guariscono spontaneamente in poco tempo e senza conseguenze. Solo una minoranza di infezioni cronicizza ed è in

questi casi che il virus, nel corso degli anni, può indurre la comparsa di lesioni pre-tumorali della mucosa della cervice uterina che, se non diagnosticate precocemente attraverso lo screening cervicale e trattate adeguatamente, possono evolvere in forme tumorali. L'infezione persistente da ceppi oncogeni del virus HPV rappresenta una condizione indispensabile affinché si sviluppi un tumore della cervice uterina; ne è prova il fatto che il virus HPV viene rintracciato nel 99,7% dei carcinomi della cervice uterina.

I ceppi HPV-16 e HPV-18, in particolare, sono da soli responsabili del 70% dei carcinomi della cervice uterina ed è contro di essi che è stato messo a punto il primo vaccino anti-HPV, disponibile dal 2006. Le nuove formulazioni dei vaccini introdotti successivamente offrono protezione anche da altri ceppi dell'HPV e il vaccino di cui si dispone oggi è in grado di prevenire lesioni precancerose della cervice uterina, vulva, vagina, ano e i condilomi genitali.

La vaccinazione, va sottolineato, non protegge dall'infezione dall'HPV ma riduce il rischio dell'instaurarsi di infezioni acute, il passaggio a infezioni croniche e il progredire verso lesioni pre-cancerose. Il vaccino è quindi uno strumento di prevenzione e, se somministrato quando non c'è stato contatto con il virus, assicura una protezione molto elevata nei confronti delle lesioni pre-cancerose provocate dai sierotipi di HPV contenuti nel vaccino. Per questa ragione, in linea con quanto raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, i destinatari primari dell'offerta vaccinale sono adolescenti, femmine e maschi, nel corso del dodicesimo anno di età, poiché a questa età si presume non siano ancora entrati in contatto con il virus (perché non ancora sessualmente attivi).

La prevenzione dei tumori della cervice uterina passa dunque attraverso la vaccinazione contro l'HPV ma anche attraverso lo screening cervicale per la diagnosi precoce dei tumori, perché anche alle donne vaccinate contro l'HPV è raccomandato e offerto lo screening cervicale, con programmi di screening che oggi si adattano e tengano conto della storia vaccinale contro l'HPV.

### **La campagna vaccinale contro l'HPV e il programma di screening cervicale in Italia**

In Italia, la campagna vaccinale contro l'HPV è stata avviata a partire dal 2008, con l'offerta attiva e gratuita rivolta inizialmente solo alle coorti di ragazze adolescenti nate dal 1997 in poi e successivamente estesa anche alle coorti di adolescenti maschi. Oggi la vaccinazione anti-HPV costituisce un LEA ed è offerta gratuitamente in tutte le Regioni a ragazze e ragazzi a partire dagli 11 anni di età (compiuti) e comunque fino a 26 anni per i non vaccinati prima. Dopo i 26 anni, il vaccino è offerto gratuitamente anche a soggetti a rischio (come, ad esempio, donne che hanno avuto un intervento per lesioni cervicali, soggetti HIV positivi). Il vaccino somministrato in età adulta, sebbene abbia un'efficacia ridotta (poiché è molto probabile essere già venuti in contatto con il virus), è comunque capace di stimolare la risposta anticorpale e offrire una certa protezione nei confronti dell'HPV; per questa ragione viene anche raccomandato in soggetti adulti appartenenti a categorie a maggior rischio.

Oggi in Italia il calendario vaccinale prevede dunque l'offerta attiva e gratuita del

vaccino anti-HPV al compimento dell'11° anno di vita (e resta gratuita fino ai 26 anni per i non vaccinati prima) con:

- Ciclo vaccinale a 2 dosi (0 e 6 mesi) per ragazze e ragazzi nel 12° anno di vita e fino a 14 anni inclusi.
- Ciclo vaccinale a 3 dosi ai tempi 0, 2, 6 mesi a partire dai 15 anni.

Il programma di screening per la diagnosi precoce dei tumori della cervice uterina, in linea con quanto raccomandato a livello internazionale, è stato quindi rimodulato dal 1° gennaio 2023 e personalizzato per età della donna e storia vaccinale contro l'HPV, e prevede:

- Per tutte le donne 30-64enni (vaccinate o meno contro HPV) l'offerta dell'HPV test, ogni 5 anni.
- Per le donne 25-29enni, vaccinate contro l'HPV (con almeno 2 dosi somministrate entro i 15 anni) si posticipa il primo invito a 30 anni di età (non più a 25 anni) con l'offerta dell'HPV-test, ogni 5 anni; la ricerca scientifica ha dimostrato che le donne vaccinate contro HPV prima dei 15 anni (con almeno 2 dosi) hanno un bassissimo rischio di sviluppare lesioni precancerose o cancerose della cervice uterina prima dei 30 anni, per questa ragione entrano nei programmi di screening più tardi.
- Per le donne 25-29enni, non vaccinate contro HPV (oppure vaccinate con una sola dose di vaccino o con una seconda dose somministrata dopo i 15 anni di età) si offre il Pap-test, ogni tre anni.

Così l'HPV test diventa il test di primo livello per tutte le donne, ma il Pap-test resta il test di elezione per le coorti di giovani donne non vaccinate. Questa scelta è determinata dal fatto che essendo l'HPV un'infezione a trasmissione sessuale è più frequente nelle fasce di età più giovani, ma le infezioni sono molto spesso transitorie e guariscono spontaneamente nel giro di qualche mese; pertanto, fra le donne più giovani ci sono molte infezioni da HPV ma solo poche rischiano di diventare persistenti e di indurre una lesione pre-cancerosa. Poiché l'HPV-test identifica con molto anticipo il rischio di avere una lesione rispetto al Pap-test che invece identifica già lesioni precancerose esistenti, il test di screening nelle coorti di donne più giovani non vaccinate resta il Pap-test. Questa differenza fra ciò che i due test, HPV-Test e Pap-test, sono in grado di intercettare spiega anche perché nel programma di screening organizzato l'HPV-test venga offerto con cadenza quinquennale, mentre il Pap-test con cadenza triennale.

### **Il contributo di PASSI: il ricorso alla vaccinazione HPV fra le donne 18-49 e il loro profilo socio-anagrafico**

Ricordare il calendario vaccinale e il programma di screening cervicale oggi attivi in Italia è necessario per comprendere il contributo che la sorveglianza PASSI può offrire nel fornire informazioni sul ricorso alla vaccinazione contro HPV, fra le giovani donne residenti in Italia.

Poiché PASSI stima la copertura totale dello screening cervicale (dentro e fuori i programmi organizzati e offerti dalle ASL) si rende necessario ricostruire correttamente la popolazione femminile target dello screening cervicale così come oggi è

prevista dal programma organizzato (ora personalizzato per età della donna e per la sua storia vaccinale contro l'HPV) dal momento che nel 2024 iniziano ad entrare in età target dello screening le prime coorti di ragazze cui è stata rivolta la campagna vaccinale con l'offerta attiva e gratuita del vaccino contro l'HPV.

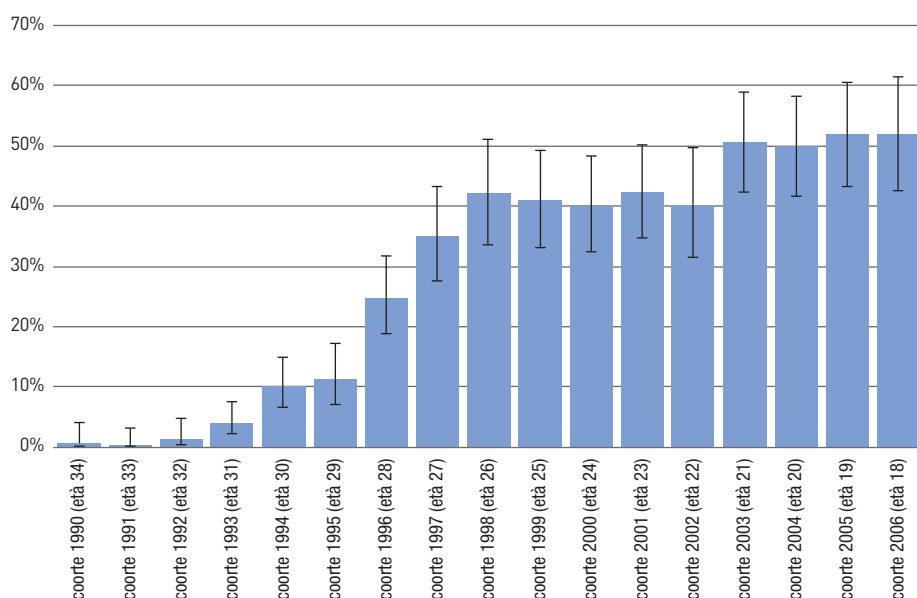
Così a partire dal 2024 PASSI raccoglie per le donne 18-49enni informazioni sul ricorso alla vaccinazione HPV, chiedendo loro se si sono sottoposte alla vaccinazione, il numero di dosi e l'età all'ultima dose.

Per definire la popolazione target dello screening cervicale, secondo quanto previsto dal programma di screening, sono da considerarsi vaccinate contro HPV solo le donne che abbiano ricevuto almeno 2 dosi entro i 15 anni di età e per queste donne cambia il percorso di screening a seconda dell'età; a tutte le altre donne, che abbiano fatto una sola dose entro i 15 anni di età o abbiano concluso il ciclo vaccinale dopo i 16 anni, viene offerto lo stesso programma di screening delle donne non vaccinate.

Nel 2024 sono state intervistate in PASSI complessivamente oltre 35mila persone, di queste circa 9mila erano donne di 18-49 anni di età, cui sono state rivolte le domande sulla loro storia vaccinale contro HPV. Il 12% di queste donne ha riferito di essersi vaccinato contro HPV concludendo il ciclo entro i 15 anni di età (e rappresenta le donne cui l'offerta dello screening cervicale verrà diversificata in funzione della loro età), il 7% riferisce di essersi vaccinato ma di non aver concluso il ciclo vaccinale entro i 15 anni (è la quota di donne che ai fini dello screening cervicale dovrà seguire lo stesso percorso delle donne non vaccinate); il restante 82% dichiara di non essersi vaccinato contro HPV.

Questi dati sono tuttavia poco informativi sul ricorso alla campagna vaccinale contro HPV come misura preventiva poiché stimati su un gruppo di donne che per gran parte non sono state il target delle campagne vaccinali HPV, dal momento che in

**FIGURA 33.**  
Coperture  
vaccinali  
contro HPV  
fra le donne  
18-49enni  
per coorte di  
nascita. PASSI  
2024.



Italia la campagna fu avviata nel 2008 (con qualche differenza fra le Regioni) e rivolta alle coorti di ragazze nate nel 1997 in poi e che nel 2024 hanno meno di 27 anni. Molto più interessanti diventano i dati stratificati per coorte di nascita che mostrano adesioni crescenti alla campagna vaccinale nelle generazioni più giovani sebbene non raggiungano ancora l'obiettivo ottimale indicato da OMS del 90% di copertura: così risulta che il 35% delle ragazze nate nel 1997 si sono vaccinate contro l'HPV completando il ciclo entro il 15° anno di età, ma questa percentuale supera il 50% fra le coorti di ragazze più giovani, nate fra il 2003 e il 2006 (Fig. 33)

Dall'analisi delle caratteristiche socio-anagrafiche delle ragazze vaccinate contro l'HPV emerge un chiaro gradiente sociale, per titolo di studio e cittadinanza, e significative differenze geografiche (Tab. 23). L'analisi multivariata condotta attraverso un modello logistico mostra, a parità di età e delle altre caratteristiche socioeconomiche inserite nel modello, una probabilità di ricorso alla vaccinazione HPV quasi 4 volte superiore fra le ragazze laureate rispetto alle ragazze con licenza media inferiore (adjPR 3,75; IC95%: 2,24 – 6,28), quasi 5 volte superiore fra le ragazze italiane rispetto alle ragazze di cittadinanza straniera (adjPR 5,65; IC95%: 2,99 – 10,66) e doppia fra le ragazze residenti nelle Regioni centro-settentrionali rispetto a quelli residenti nel Sud-Italia (adjPR 2,10; IC95%: 1,64 – 2,68, nel Nord vs Sud; adjPR 1,93; IC95%: 1,46 – 2,54, nel Centro vs Sud).

Dunque PASSI non è in grado di fornire stime di copertura totali per la vaccinazione contro HPV, può fornire solo il dato di copertura nella popolazione femminile a partire dalle generazioni cui è stata rivolta la campagna vaccinale dal suo avvio, tuttavia offre la possibilità di descrivere il profilo di chi ha aderito alla campagna vaccinale contro l'HPV e sarà interessante nel tempo verificare se e come cambia l'adesione allo screening oncologico cervicale fra le ragazze vaccinate contro l'HPV.

	AdjPRs*	IC95%	p value
<b>Istruzione</b>			
Diploma vs Medie	1,98	[1,23 - 3,21]	p<0,01
Laurea vs Medie	3,75	[2,24 - 6,28]	p<0,01
<b>Difficoltà Economiche</b>			
Qualche vs Molte	1,02	[0,54 - 1,93]	n.s.
Nessuna vs Molte	1,04	[0,56 - 1,93]	n.s.
<b>Cittadinanza</b>			
Italiana vs Straniera	5,65	[2,99 - 10,66]	p<0,01
<b>Residenza</b>			
Nord vs Sud	2,10	[1,64 - 2,68]	p<0,01
Centro vs Sud	1,93	[1,46 - 2,54]	p<0,01

**TABELLA 23. Il ricorso alla vaccinazione HPV e i determinanti sociali: un'analisi multivariata. Rapporti di prevalenza standardizzati (adjusted prevalence ratios – Logistic regression model) e relativi IC95%. Donne 18-49 anni PASSI 2024.**

\* Rapporti di prevalenza aggiustati per età

## Descrizione dell'offerta informativa sulla vaccinazione anti-HPV nelle Regioni italiane

---

Gaia Varriale, Pasquale Stefanelli, Michel Sales, Francesca Laudato, Alfonso Savio, Francesco Perrone  
Unità Sperimentazioni Cliniche, Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale, Napoli.

### Introduzione

Il vaccino contro il Papilloma virus umano (HPV) è raccomandato nell'ambito del Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) come misura di prevenzione primaria contro diverse patologie oncologiche. In Italia, il vaccino è offerto gratuitamente in modalità attiva e passiva a specifiche fasce di popolazione, in particolare agli adolescenti tra l'11° e il 12° anno di vita e, in alcune Regioni, a categorie definite come “a rischio aumentato”.

A fronte di una normativa nazionale comune, l'organizzazione dei servizi sanitari è di competenza regionale. Tale autonomia comporta potenziali differenze sia nelle modalità di erogazione della vaccinazione gratuita sia nella disponibilità e qualità dell'informazione pubblica destinata ai cittadini.

L'indagine ha lo scopo di descrivere come le Regioni comunicano online l'accesso gratuito alla vaccinazione anti-HPV, verificando la presenza, l'accessibilità e l'aggiornamento delle informazioni disponibili sui siti istituzionali. L'obiettivo è mappare le eventuali difformità informative tra i territori, con particolare attenzione alla chiarezza dei contenuti e alla loro utilità per i cittadini aventi diritto alla vaccinazione.

L'analisi delle 20 Regioni italiane fornisce una conoscenza complessiva dell'offerta relativa alla vaccinazione anti HPV organizzata dal Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025 del Ministero della Salute, nonché dell'operato e delle pratiche attivate dalle singole Regioni.

### Cosa dice la normativa nazionale

Secondo il PNPV 2023–2025, il vaccino anti-HPV deve essere offerto gratuitamente:

- Alle ragazze e ai ragazzi nel 12° anno di vita (idealmente tra gli 11 e i 12 anni).
- Ai soggetti non vaccinati che rientrano in categorie a rischio, come persone im-

munodepresse o uomini che hanno rapporti sessuali con altri uomini (MSM).

- Come recupero gratuito per gli adolescenti che non hanno completato il ciclo vaccinale in età target, entro limiti di età che variano a seconda delle Regioni.

## Metodologia

L'indagine si propone di verificare se, e in che misura, le Regioni italiane rendano disponibili online informazioni sulla gratuità della vaccinazione anti-HPV. Inoltre, ha l'obiettivo di raccogliere dati sulla chiarezza e sull'aggiornamento delle informazioni pubblicate e mappare eventuali differenze informative tra i territori.

L'analisi è stata condotta tra giugno e luglio 2025 dall'Unità Sperimentazioni Cliniche dell'Istituto Nazionale Tumori di Napoli attraverso una ricerca sistematica delle informazioni presenti sui portali ufficiali delle Regioni e, laddove disponibili, sui siti delle relative Aziende Sanitarie Locali o su siti ufficiali di enti o soggetti terzi, accreditati o patrocinati dalle istituzioni sanitarie. La ricerca è stata effettuata utilizzando il motore di ricerca Google, inserendo per ciascuna Regione la combinazione di parole chiave "*nome della Regione*" + "*HPV*" (es.: "Regione Piemonte HPV") al fine di simulare il comportamento tipico di un cittadino in cerca di informazioni pratiche.

Tutte le Regioni sono state contattate tramite email e chiamata telefonica per chiedere chiarimenti (laddove necessari) o conferma di quanto disponibile sul sito web. I contatti sono stati recuperati tramite Internet. Su 20 Regioni contattate hanno risposto 9 Regioni (45%) in tempi che hanno variato da 1 ora a 3 settimane.

Allo scopo di fornire una fotografia nazionale della offerta informativa sulla vaccinazione anti HPV abbiamo identificato 8 possibili indicatori:

1. Accesso diretto alle informazioni dal motore di ricerca
2. Presenza di una sezione dedicata alla vaccinazione HPV
3. Specificazione delle categorie aventi diritto alla gratuità
4. Indicazioni sull'età di accesso gratuito
5. Indicazioni sulle modalità di prenotazione
6. Presenza di riferimenti normativi
7. Accessibilità del contenuto (leggibilità, presenza di FAQ o materiale informativo scaricabile)
8. Risposta al contatto tramite email e chiamata telefonica

## Risultati

Come riportato in Tabella 24 e Figura 34, il valore mediano degli indicatori soddisfatti nelle 20 Regioni italiane è di 6 su 8. I risultati mostrano una discreta eterogeneità tra le diverse Regioni italiane, delineando un panorama nazionale caratterizzato da approcci informativi piuttosto diversificati. Piemonte e Trentino Alto Adige rappresentano i modelli di maggiore completezza informativa raggiungendo il 100% degli indicatori considerati. Queste Regioni dimostrano un approccio esaustivo nella comunicazione digitale sanitaria fornendo ai cittadini un quadro informativo completo su tutti gli aspetti della vaccinazione anti-HPV. Un gruppo consistente di Regioni si distingue per un livello di completezza molto elevato (87,5%): Veneto, Toscana, Umbria, Lazio e Basilicata mostrano un impegno significativo nella diffusione di informazioni



strutturate sulla prevenzione HPV, coprendo la quasi totalità degli aspetti informativi rilevanti, con lacune limitate a singoli indicatori specifici. La Calabria mostra la completezza più limitata (12,5%), mentre la Sardegna (25%) presenta un profilo simile alla Valle d'Aosta, con un focus su elementi informativi di base. La maggior parte delle Regioni italiane si colloca in una fascia intermedia di performance. Lombardia, Emilia Romagna, Molise, Campania e Puglia forniscono informazioni complete per tre quarti degli indicatori considerati (75%). Friuli Venezia Giulia e Liguria (62,5%) presentano un profilo informativo che copre circa i due terzi degli aspetti rilevanti, mentre Marche e Abruzzo (37,5%) forniscono informazioni su circa un terzo degli indicatori. Da notare che, al di là del quadro variegato di informazioni mancanti o carenti, in molte Regioni l'ultima data di aggiornamento delle informazioni caricate sul sito risale a più di 12 mesi prima del periodo di analisi.

Sono emerse differenze significative nella struttura, nel linguaggio e nei contenuti delle pagine informative anche tra Regioni con simili politiche di disponibilità alla vaccinazione gratuita. Alcune Regioni (Piemonte, Trentino Alto Adige, Veneto, Friuli Venezia Giulia, Emilia Romagna, Toscana, Umbria e Basilicata) forniscono anche materiale informativo aggiuntivo, come opuscoli scaricabili o collegamenti a campagne di sensibilizzazione, mentre altre si limitano a una descrizione generica degli aspetti vaccinali.

Per quanto riguarda coloro che pur avendone diritto non hanno praticato la vaccinazione intorno all'età di 12 anni, sono attivi dei programmi di recupero (spesso chiamati *catch-up programs*) che continuano ad offrire la vaccinazione gratuita fino a variabili fasce d'età. In questo senso la variabilità è piuttosto marcata ed emerge una diffusa differenziazione per genere. In base alle informazioni reperite navigando sul sito ufficiale della Regione Piemonte, nella sezione dedicata alla campagna vaccinale contro il Papilloma Virus (HPV), si osserva che l'offerta gratuita della vaccinazione è estesa alle ragazze fino a un'età più avanzata rispetto ai maschi. Questa scelta è giustificata con il riferimento alla maggiore evidenza scientifica sull'efficacia della vaccinazione nel prevenire le lesioni HPV-correlate nel genere femminile. Infine, la Tabella 25 dimostra come un quadro variegato lo si riscontri anche per quanto riguarda l'esplicita identificazione delle categorie di aventi diritto identificate per motivi che vanno oltre la mera fascia di età.

## Conclusioni

L'indagine ha evidenziato una discreta disomogeneità nella comunicazione istituzionale relativa alla gratuità della vaccinazione anti-HPV tra le Regioni italiane. In diversi casi, la reperibilità e la chiarezza delle informazioni risultano limitate ostacolando potenzialmente l'accesso consapevole alla vaccinazione da parte dei cittadini.

Questa diversificazione nei livelli di completezza solleva considerazioni sull'equità nell'accesso alle informazioni sanitarie. I cittadini delle Regioni con completezza informativa più elevata hanno potenzialmente accesso a un quadro più dettagliato sui benefici, le modalità di accesso, i target di popolazione e gli aspetti tecnici della vaccinazione anti-HPV.

Le Regioni con approcci più selettivi potrebbero aver concentrato le proprie risorse comunicative su aspetti specifici, ritenuti prioritari per il proprio contesto territoriale

ma questo potrebbe comportare lacune informative su altri aspetti rilevanti della prevenzione HPV.

Nonostante le specifiche categorie aventi diritto alla vaccinazione gratuita siano dettagliate nel Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV), è utile che tali informazioni vengano riportate in modo esplicito, aggiornato e facilmente accessibile anche sul sito web regionale. Infatti, il cittadino comune difficilmente consulta direttamente il PNPV, documento tecnico, complesso e poco noto al pubblico generale. L'assenza, sui siti ufficiali, di un elenco chiaro delle categorie che possono accedere gratuitamente alla vaccinazione può generare confusione e incertezza, scoraggiando l'adesione anche da

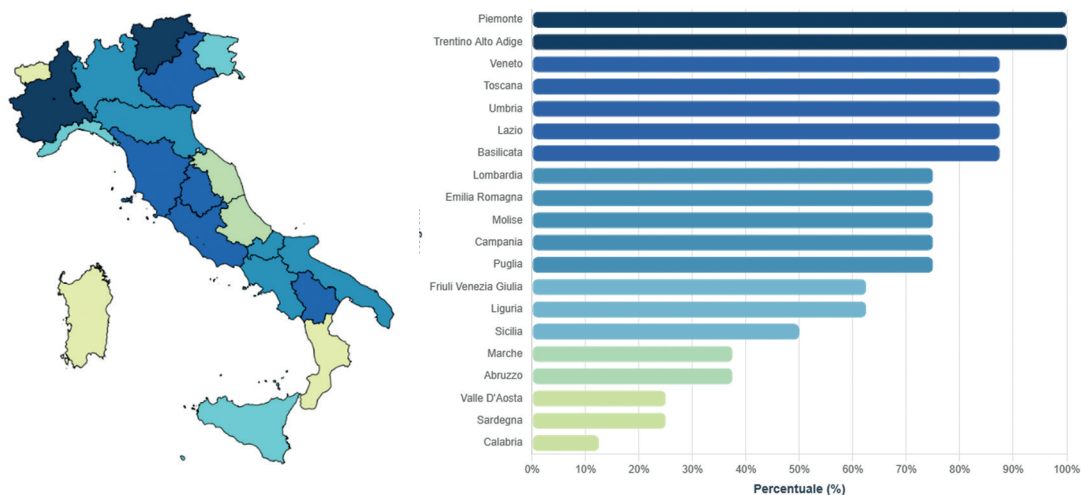
Regione	Accesso diretto alle informazioni dal motore di ricerca	Presenza di una sezione dedicata alla vaccinazione HPV	Specifiche delle categorie aventi diritto alla gratuità
Abruzzo	✓	×	×
Basilicata	✓	✓	✓
Calabria	×	×	×
Campania	✓	✓	×
Emilia Romagna	✓	✓	✓
Friuli Venezia Giulia	×	✓	×
Lazio	✓	✓	✓
Liguria	✓	✓	✓
Lombardia	✓	✓	✓
Marche	×	✓	×
Molise	✓	✓	✓
Piemonte	✓	✓	✓
Puglia	✓	✓	✓
Sardegna	×	×	✓
Sicilia	×	×	✓
Toscana	✓	✓	✓
Trentino Alto Adige	✓	✓	✓
Umbria	✓	✓	✓
Valle D'Aosta	×	×	✓
Veneto	✓	✓	✓

**TABELLA 24.** Dettaglio del numero di Regioni che forniscono (tramite siti web ufficiali ed eventuali contatti email/telefonici) informazioni chiare sulle seguenti variabili.

parte di chi, in realtà, ne avrebbe diritto. Particolarmente svantaggiate in questo senso potrebbero essere le categorie di persone che hanno diritto per motivi non strettamente legati alla fascia di età, quali ad esempio gli uomini che fanno sesso con altri uomini (comunemente identificati con la sigla MSM), i sex-workers e le persone trans-gender.

La trasparenza comunicativa rappresenta un elemento chiave per favorire l'accesso equo e garantire l'effettiva attuazione delle politiche vaccinali previste a livello nazionale. Un miglioramento della qualità e dell'uniformità delle informazioni disponibili online potrebbe contribuire a facilitare l'adesione alla vaccinazione anti-HPV e a garantire una maggiore equità nell'accesso.

Indicazioni sull'età di accesso gratuito	Indicazioni sulle modalità di prenotazione	Presenza di riferimenti normativi	Accessibilità del contenuto (leggibilità, presenza di FAQ o materiale informativo scaricabile)	Risposta al contatto e-mail e/o chiamata telefonica
✓	×	×	×	✓
✓	✓	✓	✓	×
✓	×	×	×	×
✓	×	✓	✓	✓
✓	✓	✓	×	×
✓	×	✓	✓	✓
✓	✓	✓	✓	×
✓	×	✓	×	×
✓	✓	✓	×	×
✓	×	×	×	✓
✓	✓	✓	×	×
✓	✓	✓	✓	✓
✓	✓	✓	×	×
✓	×	×	×	×
✓	×	✓	×	✓
✓	✓	✓	×	✓
✓	✓	✓	✓	✓
✓	✓	✓	✓	×
✓	×	×	×	×
✓	✓	✓	✓	×



**FIGURA 34.** Completezza informativa online sulla vaccinazione anti-HPV dei siti regionali italiani.

Categoria	Numero di Regioni che specificano la gratuità del vaccino
MSM (uomini che fanno sesso con uomini)	8
Lesioni cervicali CIN2 o superiore	15
Infezione da HIV	15
Persone con lesioni neoplastiche intraepiteliali HPV-relate	7 (di cui 4 alle sole donne)
Immunodepressione	6
Sex workers	4
Donne trattate per lesioni HPV-correlate	3
Lesioni genitali da HPV senza limiti di età	2 (di cui 1 alle sole donne)
Soggetti ad alto rischio che si rivolgono ad ambulatorio per malattie a trasmissione sessuale	1
Chi intraprende il percorso di transizione di genere	1

**TABELLA 25.** Dettaglio del numero di Regioni che forniscono (tramite siti web ufficiali ed eventuali contatti email/telefonici) informazioni chiare sulla gratuità del vaccino per specifiche categorie di popolazione.

#### LINK UTILI

Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2023-2025 (Ministero della Salute) [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_notizie\\_5029\\_0\\_file.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_5029_0_file.pdf)

Epicentro – Icc HPV e cervicocarcinoma, i papillomavirus, trasmissione e prevenzione

Vaccinarsi Informarsi sulle vaccinazioni - VaccinarSi

Fondazione Veronesi <https://www.fondazioneveronesi.it/>

# Tumori HPV correlati

## Carcinoma squamoso dell'ano

---

Filippo Pietrantonio, Paolo Manca

Oncologia Medica 1 – Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

### **Epidemiologia, eziologia e fattori di rischio**

Il carcinoma squamoso dell'ano (SCAC) rappresenta una neoplasia rara, che costituisce circa il 3% di tutti i tumori del tratto digerente<sup>1</sup>. Nonostante la relativa bassa incidenza, l'andamento epidemiologico mostra un incremento costante negli ultimi decenni, con una crescita del tasso annuo dell'incidenza e della mortalità intorno al 2–3%<sup>2,3</sup>.

Circa il 90% dei casi di SCAC è attribuibile all'infezione da papillomavirus umano (HPV)<sup>4</sup>, in particolare al genotipo 16, che rappresenta il principale agente oncogeno<sup>5</sup>. L'infezione persistente da HPV ad alto rischio induce trasformazioni cellulari mediante l'espressione delle oncoproteine virali E6 ed E7, in grado di inattivare rispettivamente i soppressori tumorali p53 e pRb, favorendo così l'accumulo di mutazioni e la progressione neoplastica<sup>6</sup>.

L'immunosoppressione rappresenta un determinante chiave nello sviluppo della neoplasia: i pazienti HIV-positivi presentano un rischio di sviluppare SCAC fino a 30 volte superiore rispetto alla popolazione generale<sup>7,8</sup>. Anche i soggetti sottoposti a trapianto d'organo e in terapia immunosoppressiva cronica risultano più vulnerabili. Altri fattori di rischio includono il sesso femminile, il fumo di sigaretta, le pratiche sessuali ad alto rischio e la storia di lesioni intraepiteliali anali (AIN), considerate precursori del carcinoma invasivo<sup>4,9</sup>.

Il picco di incidenza si osserva nella quinta–sesta decade di vita, ma l'età media alla diagnosi tende a essere più bassa nei pazienti HIV-positivi<sup>10</sup>. L'aumento dell'incidenza nei Paesi ad alto reddito ha reso questo tumore un problema di salute pubblica emergente, soprattutto nei gruppi di popolazione più esposti ai principali fattori eziologici.

### **Presentazione clinica**

I sintomi più comuni del SCAC includono dolore anale, sanguinamento rettale, prurito, senso di corpo estraneo e tenesmo. In una quota significativa di pazienti la neo-

plasia può essere asintomatica e scoperta incidentalmente durante indagini condotte per altre patologie proctologiche.

Dal punto di vista clinico, la massa può presentarsi come nodulare, ulcerata o vegetante e può localizzarsi sia a livello del canale anale sia del margine anale. Nei casi più avanzati è frequente la comparsa di fistole, ulcere dolorose o stenosi anali. La diffusione linfonodale locoregionale interessa principalmente i linfonodi inguinali, iliaci interni ed esterni e mesorettali, che possono essere palpabili già alla presentazione clinica<sup>11</sup>.

## Diagnosi e stadiazione

La diagnosi definitiva si ottiene esclusivamente mediante biopsia della lesione sospetta con conferma istologica. L'analisi morfologica permette di distinguere il carcinoma squamoso invasivo da altre neoplasie anali meno frequenti e dalle lesioni intraepiteliali ad alto grado (AIN).

Gli esami di stadiazione includono:

- esplorazione digito-rettale per valutare i rapporti della lesione con lo sfintere e i tessuti circostanti;
- esame clinico dei linfonodi inguinali;
- risonanza magnetica pelvica con mezzo di contrasto, che rappresenta lo strumento più accurato per la valutazione dell'estensione locale e del coinvolgimento linfonodale;
- TC torace-addome per identificare eventuali metastasi a distanza.

La PET-TC con FDG può essere utile nei casi selezionati, in particolare per valutare sospette metastasi linfonodali non chiaramente caratterizzabili con altre metodiche.

La classificazione TNM (AJCC, 9<sup>a</sup> edizione, 2022) rappresenta il sistema di riferimento e distingue tra malattia localizzata (stadi I-III) e metastatica (IV). La corretta stadiazione è fondamentale per impostare la strategia terapeutica e per definire la prognosi.

## Trattamento

Il trattamento del SCAC dipende dallo stadio della malattia al momento della diagnosi. Il trattamento standard della malattia localizzata è rappresentato dalla chemioradioterapia concomitante a base di 5-fluorouracile (o capecitabina come alternativa) e mitomicina C<sup>12</sup>. Questo approccio ha sostituito l'amputazione addomino-perineale, garantendo tassi di controllo locale e sopravvivenza sovrapponibili, con il vantaggio di preservare la funzione sfinteriale. La radioterapia viene erogata con tecniche moderne (IMRT/VMAT) per ridurre la tossicità su tessuti sani. La dose totale varia in base alle dimensioni della lesione, con incrementi per malattia voluminosa o linfonodale. La chirurgia demolitiva rimane indicata come trattamento di salvataggio in caso di recidiva o persistenza dopo CRT. In casi molto selezionati di tumori superficiali e di piccole dimensioni ( $\leq 2$  cm), può essere considerata l'escissione locale con margini adeguati. La risposta clinica alla chemioradioterapia può essere lenta, con regressione completa talvolta osservabile fino a 6 mesi dopo la conclusione del trattamento; per questo motivo è sconsigliato procedere a chirurgia di salvataggio prima di tale intervallo, a meno di evidenza inequivocabile di progressione.

Nella malattia metastatica, la chemioterapia sistemica rappresenta la terapia di rife-

rimento. A seguito dello studio InterAACT<sup>13</sup>, la combinazione carboplatino-paclitaxel è lo standard per il trattamento di prima linea. Recenti studi hanno dimostrato l'efficacia dell'aggiunta dell'immunoterapia con l'inibitore del checkpoint immunitario anti-PD-1 retifanlimab alla chemioterapia di prima linea, con miglioramenti significativi in termini di risposta e sopravvivenza<sup>14</sup>; questa combinazione, tuttavia, non è al momento rimborsata in Italia. In seconda linea, nei casi di progressione, possono essere considerati regimi con irinotecan in monoterapia o in combinazione con 5FU (FOLFIRI)<sup>15</sup>.

### Follow-up

Il follow-up ha lo scopo di identificare precocemente la persistenza di malattia, le recidive locali o a distanza e di gestire gli effetti collaterali tardivi.

Il follow-up del SCAC si compone di:

- visita clinica con esplorazione digito-rettale ed esame dei linfonodi inguinali ogni 3-6 mesi nei primi 3 anni, quindi annualmente fino al quinto anno;
- anosopia periodica, in particolare nei primi 3 anni;
- TC torace-addome con mezzo di contrasto annuale per almeno 3 anni.

Il follow-up deve includere anche la valutazione e la gestione degli esiti funzionali. Disturbi gastrointestinali (incontinenza, diarrea cronica, costipazione, tenesmo), sessuali (dispareunia, impotenza) e la presenza di stomia permanente possono impattare significativamente sulla qualità di vita. Un approccio multidisciplinare, che includa supporto nutrizionale, fisioterapia pelvica, terapia del dolore e sostegno psicologico, è essenziale per una presa in carico completa del paziente.

### Prognosi

La prognosi del SCAC dipende fortemente dallo stadio al momento della diagnosi. Nei tumori localizzati trattati con chemioradioterapia i tassi di controllo loco-regionale a 5 anni raggiungono il 70-80%; l'entità del coinvolgimento del locale – in particolare la presenza di coinvolgimento dei linfonodi locoregionali – influenza il tasso di guarigione dopo CRT<sup>16,17</sup>. La sopravvivenza mediana dei pazienti con malattia metastatica o inoperabile che avviano una chemioterapia di prima linea desumibile dai trial di riferimento è di circa 18 mesi, seppure un aumento della sopravvivenza è atteso nel prossimo futuro con l'introduzione della immunoterapia di prima linea<sup>13,14</sup>.

## BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Ghosn, M., Kourie, H. R., Abdayem, P., Antoun, J. & Nasr, D. Anal cancer treatment: current status and future perspectives. *World J. Gastroenterol.* **21**, 2294–2302 (2015).
2. Islami, F., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., Bray, F. & Jemal, A. International trends in anal cancer incidence rates. *Int. J. Epidemiol.* **46**, 924–938 (2017).
3. Deshmukh, A. A. *et al.* Recent trends in squamous cell carcinoma of the anus incidence and mortality in the United States, 2001–2015. *J. Natl. Cancer Inst.* **112**, 829–838 (2020).
4. Cancer of the Anus, Anal Canal, and Anorectum - Cancer Stat Facts. *SEER* <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html>.
5. Lin, C., Franceschi, S. & Clifford, G. M. Human papillomavirus types from infection to cancer in the anus, according to sex and HIV status: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* **18**, 198–206 (2018).
6. Zhang, Y., Qiu, K., Ren, J., Zhao, Y. & Cheng, P. Roles of human papillomavirus in cancers: oncogenic mechanisms and clinical use. *Signal Transduct. Target. Ther.* **10**, 44 (2025).
7. Grulich, A. E., van Leeuwen, M. T., Falster, M. O. & Vajdic, C. M. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* **370**, 59–67 (2007).
8. Silverberg, M. J. *et al.* Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. *Clin. Infect. Dis.* **54**, 1026–1034 (2012).
9. Keller, K. *et al.* Association of smoking with anal high-risk HPV infection and histologically confirmed anal high-grade squamous intraepithelial lesions among a clinic-based population in Puerto Rico. *Cancer Treat. Res. Commun.* **30**, 100503 (2022).
10. Pedersen, E. S. L., Verschoor, D. & Segelov, E. Incidence and burden of anal cancer—time to fight the growing disparities. *ESMO Gastrointestinal Oncology* 100147 (2025).
11. Hong, J. S., Yuan, V., Patron-Lozano, R. & Chao, S. Y. Diagnosis of anal cancer: Symptoms, imaging, and endoscopy. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* **34**, 37–48 (2025).
12. Nigro, N. D., Vaitkevicius, V. K. & Considine, B., Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis. Colon Rectum* **17**, 354–356 (1974).
13. Rao, S. *et al.* International rare cancers initiative multicenter randomized phase II trial of cisplatin and fluorouracil versus carboplatin and paclitaxel in advanced anal cancer: InterAACT. *J. Clin. Oncol.* **38**, 2510–2518 (2020).
14. Rao, S. *et al.* Retifanlimab with carboplatin and paclitaxel for locally recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal (POD1UM-303/InterAACT-2): a global, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* **405**, 2144–2152 (2025).
15. Stouvenot, M. *et al.* Second-line treatment after docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil in metastatic squamous cell carcinomas of the anus. Pooled analysis of prospective Epitopes-HPV01 and Epitopes-HPV02 studies. *Eur. J. Cancer* **162**, 138–147 (2022).
16. Khurrrum, M. *et al.* Prognostic factors associated with worse outcomes following chemoradiation therapy in patients with anal carcinoma. *Colorectal Dis.* **27**, (2024).
17. Lustosa, I. K. F. *et al.* Cure rates according to dose-intensity of chemoradiation in T2N0 squamous cell carcinoma of the anal canal. *Clin. Colorectal Cancer* **21**, e226–e231 (2022).



## Carcinomi dell'orofaringe HPV correlati

**Paolo Bossi<sup>1</sup>, Armando Di Bello<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele 20072, Italy; Medical Oncology and Hematology Unit, Humanitas Cancer Center, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano 20089, Italy.

<sup>2</sup> Medical Oncology, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy; Medical Oncology, Comprehensive Cancer Center, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli, IRCCS Rome, Italy

### Epidemiologia

In Europa nel 2022 sono stati diagnosticati circa 29.800 nuovi casi di carcinoma dell'orofaringe, con un tasso di incidenza standardizzato per età pari a 2,2 casi per 100.000 abitanti. Nello stesso anno, si stimano circa 13.027 decessi attribuibili a questa neoplasia<sup>1</sup>. Circa il 42–45% dei carcinomi squamosi dell'orofaringe è HPV-positivo, con valori che possono variare sensibilmente tra le diverse aree geografiche<sup>2</sup> con una prevalenza maggiore nei giovani uomini, spesso non fumatori e con uno stile di vita sessualmente attivo<sup>3</sup>. Il picco d'incidenza si verifica tra i 45 e i 60 anni, con una predominanza maschile marcata (rapporto maschi:femmine superiore a 3:1). L'incidenza sta aumentando negli ultimi decenni, dal 1988 al 2004 del 225% nei Paesi ad alto reddito<sup>4</sup>.

Anche in Italia c'è un aumento marcato e costante negli ultimi due decenni. Nel nord-est dell'Italia, la prevalenza di OPSCC causati dal HPV è aumentata dal 12% nel periodo 2000-2006 al 50% nel periodo 2019-2022<sup>3</sup>. A livello nazionale sono state osservate tendenze simili, con una percentuale di casi di OPSCC causati dall'HPV in aumento dal 40,3% nel periodo 2010-2014 al 53,7% nel periodo 2015-2019<sup>5</sup>. Questo fenomeno è attribuito ai cambiamenti nei comportamenti sessuali, inclusa una maggiore frequenza di sesso orale e un numero più elevato di partner sessuali nel corso della vita<sup>6</sup>. Tuttavia, la prevalenza può variare notevolmente tra le diverse Regioni: ad esempio, in Sardegna la percentuale di OPSCC legati ad HPV è circa il 14%<sup>7</sup>.

La prevalenza complessiva dell'infezione orale da HPV è elevata tra gli uomini che hanno avuto un numero elevato (>16) di partner sessuali orali nel corso della vita (29,8%)<sup>8</sup>.

L'HPV16 rimane il genotipo predominante e l'OPSCC causato dal HPV è ora riconosciuto come un problema di salute pubblica significativo, rispecchiando le tendenze

osservate in altri Paesi ad alto reddito. Questi risultati sottolineano l'importanza della vaccinazione contro l'HPV e la necessità di una sorveglianza continua e di strategie di prevenzione personalizzate.

La vaccinazione contro l'HPV è fondamentale nella prevenzione dei OPSCC HPV-positivi, poiché riduce drasticamente l'infezione orale da HPV<sup>9</sup>.

Data la latenza tra infezione virale e sviluppo di neoplasia, i dati a lungo termine sul vantaggio della vaccinazione nella riduzione dei casi di OPSCC legati ad HPV sono ancora mancanti. Studi osservazionali e metanalisi dimostrano però che le persone vaccinate hanno una probabilità fino all'80% inferiore di contrarre infezioni orali da HPV16, rispetto ai non vaccinati<sup>10</sup>. Uno studio di registro cross-sectional ha evidenziato come la popolazione di non vaccinati contro HPV abbia un rischio 19 volte maggiore di sviluppare tumori orofaringei rispetto alle persone vaccinate<sup>11</sup>. L'efficacia della vaccinazione è particolarmente rilevante per i maschi, che sono colpiti in misura maggiore da questi tumori, e l'estensione della copertura vaccinale a entrambi i sessi è raccomandata per massimizzare la prevenzione. L'Organizzazione Mondiale della Sanità e le principali agenzie sanitarie sottolineano che l'aumento della copertura vaccinale può portare a una significativa riduzione dell'incidenza di tumori orofaringei HPV-correlati nei prossimi decenni. Inoltre, la vaccinazione è considerata costo-efficace e rappresenta la strategia preventiva più efficace contro questi tumori; deve essere sottolineato che il vaccino previene nuove infezioni ma non cura quelle già presenti<sup>12</sup>.

I principali vaccini anti-HPV attualmente disponibili sono il vaccino bivalente (contro i tipi 16 e 18), il quadrivalente (contro i tipi 6, 11, 16 e 18) e il nonavalente (che protegge contro nove tipi di HPV, inclusi quelli più frequentemente associati a tumori e verruche genitali)<sup>13</sup>. Le linee guida internazionali raccomandano la somministrazione del vaccino in età preadolescenziale, idealmente prima dell'inizio dell'attività sessuale: il ciclo vaccinale può essere iniziato già a 9 anni, ma la raccomandazione standard è tra gli 11 e i 12 anni<sup>14</sup>. In questa fascia d'età, la risposta immunitaria è particolarmente robusta e sono sufficienti due dosi, mentre dai 15 anni in poi sono necessarie tre dosi per una protezione ottimale<sup>13</sup>. La vaccinazione è raccomandata sia per maschi che per femmine, e il "catch-up" vaccinale è previsto fino ai 26 anni per chi non sia stato vaccinato in precedenza. Per gli adulti tra 27 e 45 anni, la vaccinazione può essere considerata caso per caso, in base al rischio individuale e dopo consulto medico.

### **Caratteristiche biologiche e cliniche**

I tumori HPV positivi si localizzano prevalentemente a livello delle tonsille palatine e della base della lingua. Sono caratterizzati da una biologia molecolare distinta rispetto alla loro controparte HPV negativi: mostrano un profilo genico più simile a quello di alcuni tumori epiteliali non legati a tabacco/alcol, presentano sovraespressione di p16 (usato come surrogato immunoistochimico dell'infezione da HPV), e una minor frequenza di mutazioni di TP53<sup>15</sup>.

Non esistono lesioni precancerose ben caratterizzate o facilmente identificabili nell'orofaringe associate a HPV, a differenza di quanto avviene per la cervice uterina. La progressione da infezione orale da HPV a carcinoma orofaringeo sembra avvenire senza una fase intermedia clinicamente riconoscibile di displasia o lesione precancerosa<sup>16</sup>.

La mancanza di lesioni precancerose visibili o diagnosticabili rende difficile l'implementazione di programmi di screening efficaci per l'OPSCC HPV-positivo. Le tecniche citologiche profonde sulle tonsille, ad esempio, non si sono dimostrate utili per identificare lesioni precancerose, anche in presenza di infezione da HPV<sup>15</sup>.

La ricerca su biomarcatori salivari, quali la PCR per HPV16 nel cavo orale, suggerisce la possibilità di individuare precocemente fattori di rischio virali, anche se con diversi caveat: la bassa prevalenza di infezioni nella popolazione generale, la necessità di studi su popolazioni a rischio più elevato e la mancanza di dati certi sulla sensibilità di questo test nell'identificare infezioni persistenti<sup>17</sup>.

L'uso di DNA HPV circolante nel plasma (ctHPV DNA) sta emergendo come strumento di sorveglianza e potenziale screening, ma necessita di studi di ampia portata per determinarne la sensibilità e specificità<sup>18</sup>.

Dal punto di vista clinico, i pazienti si presentano spesso con linfonodi laterocervicali voluminosi, talvolta cistici, ma con sintomi locali modesti. Nonostante la malattia possa presentarsi localmente avanzata, la prognosi è significativamente migliore rispetto ai tumori HPV-negativi.

Diversi studi retrospettivi e prospettici hanno dimostrato che nei pazienti con carcinoma orofaringeo HPV positivo in uno stadio localmente avanzato i tassi di sopravvivenza a 5 anni sono del 70-90%, in confronto con quelli dei pazienti con tumori HPV-negativi compresi tra il 30-50%. Questo ha portato all'inclusione dello status HPV nella classificazione TNM dell'AJCC (8a edizione), che distingue esplicitamente tra tumori HPV-positivi e HPV-negativi, riconoscendo l'eziologia virale come un importante fattore prognostico<sup>19</sup>.

### **Trattamento attuale e approcci de-intensificati**

Il trattamento standard dei carcinomi orofaringei localmente avanzati prevede chemioradioterapia (CRT) concomitante o chirurgia seguita da RT ± CT. Tuttavia, la migliore prognosi dei tumori HPV positivi ha stimolato una serie di studi clinici volti a valutare strategie di de-intensificazione del trattamento, con l'obiettivo di ridurre la tossicità a lungo termine senza compromettere l'efficacia oncologica.

Una revisione sistematica ha evidenziato come la de-intensificazione, se applicata senza una selezione adeguata dei pazienti possa ridurre la sopravvivenza globale e il controllo della malattia; ad oggi tali strategie sono limitate all'ambito di studi clinici<sup>20</sup>.

Pertanto, la selezione accurata dei pazienti, anche tramite biomarcatori e tecniche di imaging avanzate, è fondamentale per identificare chi possa beneficiare di un trattamento meno intensivo senza comprometterne la prognosi.

### **Immunoterapia**

L'infezione da HPV nei tumori orofaringei modella profondamente il microambiente tumorale, rendendolo generalmente più immunogenico rispetto ai tumori HPV-negativi. La presenza di antigeni virali induce una forte infiltrazione di cellule immunitarie, in particolare linfociti T CD8+ e CD4+, cellule dendritiche e macrofagi, e favorisce la formazione di strutture linfoidi terziarie, tutti elementi associati a una prognosi migliore e a una maggiore risposta alle terapie<sup>21</sup>. Le cellule tumorali HPV-positivo mostrano un'espressione aumentata di MHC-II e una risposta interferonica

più marcata, facilitando il riconoscimento immunitario e promuovendo un ambiente pro-infiammatorio<sup>22</sup>. Tuttavia, la risposta all'immunoterapia non è uniforme: recenti studi hanno identificato sottopopolazioni di cellule T residenti CD8+ con elevata espressione di CD161 che possono limitare l'efficacia dell'immunoterapia, spiegando la variabilità degli outcomes clinici anche nei tumori HPV-positivi<sup>23</sup>. Una recente meta-analisi ha evidenziato che i pazienti HPV-positivi trattati con immunoterapia presentano una sopravvivenza globale e un tasso di risposta leggermente superiori rispetto agli HPV-negativi (sopravvivenza mediana 11,5 vs 6,3 mesi), ma la differenza non è statisticamente significativa e l'eterogeneità biologica dei tumori può influenzare l'outcome individuale<sup>24</sup>.

Sono in fase di sviluppo diversi promettenti trattamenti basati su vaccini per il carcinoma orofaringeo HPV-positivo, incentrati sulla stimolazione del sistema immunitario per colpire antigeni specifici dell'HPV come E6 ed E7. I vaccini terapeutici includono vaccini a mRNA incapsulati in nanoparticelle lipidiche, che hanno dimostrato la capacità di attivare i linfociti T CD8+ specifici dell'HPV e di potenziare la regressione del tumore, specialmente se combinati con inibitori del checkpoint immunitario<sup>25</sup>. Altre piattaforme in fase di studio sono i vaccini a DNA, i vaccini a base di peptidi e i vaccini a vettore virale come l'HB-200, che utilizza vettori vivi attenuati per esprimere le proteine HPV16 E6/E7 e ha dimostrato una forte risposta immunitaria antitumorale negli studi preclinici e clinici iniziali<sup>26</sup>. Gli studi clinici stanno anche valutando combinazioni di vaccini terapeutici (come PRGN-2009 e AMV002) con inibitori del checkpoint (come pembrolizumab o durvalumab), che mostrano buoni profili di sicurezza e risposte immunitarie misurabili, anche se sono necessarie ulteriori ricerche per determinarne la reale efficacia<sup>27</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. GLOBOCAN. World Health Organization. 2022. Available online: <https://gco.iarc.fr/> (accessed on 26 April 2024).
2. T. C. Fonsêca *et al.*, "Global prevalence of human papillomavirus-related oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: a systematic review and meta-analysis", 2024. doi: 10.1007/s00784-023-05425-0.
3. P. Boscolo-Rizzo *et al.*, "Rising Trend in the Prevalence of HPV-Driven Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma during 2000–2022 in Northeastern Italy: Implication for Using p16INK4a as a Surrogate Marker for HPV-Driven Carcinogenesis", *Cancers (Basel)*, vol. 15, no. 9, 2023, doi: 10.3390/cancers15092643.
4. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, Jiang B, Goodman MT, Sibug-Saber M, Cozen W, Liu L, Lynch CF, Wentzensen N, Jordan RC, Altekruse S, Anderson WF, Rosenberg PS, Gillison ML., "Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States". *J Clin Oncol*. 2011 Nov 10;29(32):4294–301. doi: 10.1200/JCO.2011.36.4596. Epub 2011 Oct 3. PMID: 21969503; PMCID: PMC3221528.0452639.
5. M. G. Donà *et al.*, "Evolving profile of hpv-driven oropharyngeal squamous cell carcinoma in a national cancer institute in Italy: A 10-year retrospective study", *Microorganisms*, vol. 8, no. 10, 2020, doi: 10.3390/microorganisms8101498.
6. H. S. Van Monsjou, A. J. M. Balm, M. M. Van Den Brekel, and V. B. Wreesmann, "Oropharyngeal squamous cell carcinoma: A unique disease on the rise?" 2010. doi: 10.1016/j.oraloncology.2010.08.011.
7. F. Bussu *et al.*, "Low Prevalence of HPV Related Oropharyngeal Carcinogenesis in Northern Sardinia," *Cancers (Basel)*, vol. 14, no. 17, 2022, doi: 10.3390/cancers14174205.
8. K. Sonawane *et al.*, "Oral human papillomavirus infection: Differences in prevalence between sexes and concordance with genital human papillomavirus infection, NHANES 2011 to 2014", *Ann Intern Med*, vol. 167, no. 10, 2017, doi: 10.7326/M17-1363.
9. K. J. Nielsen, K. K. Jakobsen, J. S. Jensen, C. Grønhoj, and C. Von Buchwald, "The effect of prophylactic hpv vaccines on oral and oropharyngeal hpv infection—a systematic review", 2021. doi: 10.3390/v13071339.

10. Tsentemeidou, A., Fyrmpas, G., Stavarakas, M., Vlachtsis, K., Sotiriou, E., Poutoglidis, A., & Tsetsos, N. (2021). Human Papillomavirus Vaccine to End Oropharyngeal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sexually Transmitted Diseases, 48, 700 - 707. <https://doi.org/10.1097/olq.0000000000001405>.
11. J. Katz, "The impact of HPV vaccination on the prevalence of oropharyngeal cancer (OPC) in a hospital-based population: A cross-sectional study of patient's registry", *Journal of Oral Pathology and Medicine*, vol. 50, no. 1, 2021, doi: 10.1111/jop.13091.
12. R. Landy *et al.*, "Upper age limits for US male human papillomavirus vaccination for oropharyngeal cancer prevention: a microsimulation-based modeling study", *J Natl Cancer Inst*, vol. 115, no. 4, 2023, doi: 10.1093/jnci/djad009.
13. E. Meites, P. G. Szilagyi, H. W. Chesson, E. R. Unger, J. R. Romero, and L. E. Markowitz, "Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices", *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, vol. 68, no. 32, 2019, doi: 10.15585/mmwr.mm6832a3.
14. S. T. O'Leary, "Why the American Academy of Pediatrics recommends initiating HPV vaccine at age 9", 2022. doi: 10.1080/21645515.2022.2146434.
15. M. Lechner, J. Liu, L. Masterson, and T. R. Fenton, "HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management", 2022. doi: 10.1038/s41571-022-00603-7.
16. A. R. Kreimer and A. K. Chaturvedi, "HPV-associated oropharyngeal cancers - Are they preventable?", 2011. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0379.
17. R. C. Chai *et al.*, "A pilot study to compare the detection of HPV-16 biomarkers in salivary oral rinses with tumour p16INK4a expression in head and neck squamous cell carcinoma patients", *BMC Cancer*, vol. 16, no. 1, 2016, doi: 10.1186/s12885-016-2217-1.
18. Damerla RR, Lee NY, You D, Soni R, Shah R, Reyngold M, Katabi N, Wu V, McBride SM, Tsai CJ, Riaz N, Powell SN, Babady NE, Viale A, Higginson DS. Detection of Early Human Papillomavirus-Associated Cancers by Liquid Biopsy. *JCO Precis Oncol*. 2019;3:PO.18.00276. doi: 10.1200/PO.18.00276. Epub 2019 Apr 3. PMID: 31485558; PMCID: PMC6726127.
19. K. K. Ang *et al.*, "Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer", *New England Journal of Medicine*, vol. 363, no. 1, 2010, doi: 10.1056/nejmoa0912217.
20. F. Petrelli *et al.*, "Treatment de-escalation for HPV+ oropharyngeal cancer: A systematic review and meta-analysis", 2022. doi: 10.1002/hed.27019.
21. R. Julian, M. Savani, and J. E. Bauman, "Immunotherapy approaches in hpv-associated head and neck cancer", 2021. doi: 10.3390/cancers13235889.
22. S. Yan *et al.*, "Deciphering the interplay of HPV infection, MHC-II expression, and CXCL13+ CD4+ T cell activation in oropharyngeal cancer: implications for immunotherapy", *Cancer Immunology, Immunotherapy*, vol. 73, no. 10, Oct. 2024, doi: 10.1007/s00262-024-03789-0.
23. J. Cha *et al.*, "Single-cell analysis reveals cellular and molecular factors counteracting HPV-positive oropharyngeal cancer immunotherapy outcomes", *J Immunotherapy Cancer*, vol. 12, no. 6, Jun. 2024, doi: 10.1136/jitc-2023-008667.
24. M. M. Galvis *et al.*, "Immunotherapy improves efficacy and safety of patients with HPV positive and negative head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis", 2020. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102966.
25. K. Qiu *et al.*, "mRNA-LNP vaccination-based immunotherapy augments CD8+ T cell responses against HPV-positive oropharyngeal cancer", *NPJ Vaccines*, vol. 8, no. 1, Dec. 2023, doi: 10.1038/s41541-023-00733-8.
26. G. B. Morand *et al.*, "Therapeutic Vaccines for HPV-Associated Oropharyngeal and Cervical Cancer: The Next De-Intensification Strategy?", 2022. doi: 10.3390/ijms23158395.
27. D. Mark Bracken-Clarke *et al.*, "Phase II trial of immunotherapeutic HPV vaccine PRGN-2009 with pembrolizumab before standard treatment in subjects with newly diagnosed HPV-associated oropharyngeal cancer", 2025. Ladwa R., Chandra J., Woo W., Finlayson N., Liu H., McGrath M., See A., Hughes B., Cooper C., Jackson J., Dzienis M., Xu Y., Panizza B., Frazer I., & Porceddu S. (2024). A phase Ib study to assess the safety of the human papillomavirus DNA vaccine (AMV002) in combination with durvalumab for HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Frontiers in Oncology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1419258>.

## Tumori ginecologici HPV-correlati

---

Domenica Lorusso<sup>1</sup>, Mariachiara Paderno<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Humanitas University di Rozzano (MI) – Unità Operativa di Ginecologia Oncologica, Humanitas San Pio X, Milano

<sup>2</sup>Unità Operativa di Ginecologia Oncologica, Humanitas San Pio X, Milano

L'infezione persistente da papillomavirus umano (HPV), in particolare da parte dei sierotipi ad alto rischio oncogeno come HPV 16 e 18, è il principale fattore eziologico del carcinoma della cervice uterina, ma è coinvolta anche in una quota significativa di carcinomi della vulva (70%) e della vagina (75%). Sebbene il carcinoma cervicale sia il più frequente tra questi, l'incidenza dei tumori vaginali e vulvari HPV-correlati è in aumento, soprattutto nelle donne giovani, grazie a una maggiore sensibilità diagnostica. La patogenesi di questi tumori è strettamente legata alla trasformazione neoplastica indotta dall'integrazione del DNA virale nelle cellule epiteliali. La prevenzione primaria, attraverso la vaccinazione anti-HPV, e la prevenzione secondaria, mediante programmi di screening, costituiscono strumenti fondamentali per ridurre l'incidenza e la mortalità di queste neoplasie. Una maggiore consapevolezza dell'impatto dell'HPV oltre il collo dell'utero è cruciale per promuovere strategie di prevenzione e trattamento sempre più efficaci.

### Carcinoma della cervice uterina

#### Epidemiologia

Secondo GLOBOCAN, nel 2022 si sono registrati circa 660.000 nuovi casi di carcinoma cervicale nel mondo, con 350.000 decessi, rendendolo il quarto tumore maligno per incidenza e mortalità tra le donne. Il tasso d'incidenza globale è stato di 19,3 casi per 100.000 donne. L'HPV è responsabile del 4,5% di tutti i tumori globalmente, e dell'8,6% tra le donne.<sup>1</sup>

Una metanalisi con follow-up a 16 anni ha dimostrato che le donne con infezione cronica da HR-HPV hanno un rischio 75 volte superiore di sviluppare carcinoma cervicale rispetto alle donne HPV-negative.

Tra i sottotipi virali, l'HPV16 è il più comune nei casi di carcinoma della cervice uterina, seguito da HPV18, HPV52, HPV31 e HPV58. Le lesioni iniziali, indotte dalla

persistenza virale, originano nella zona di trasformazione (TZ) tra l'esocervice e l'endocervice. Si distinguono lesioni intraepiteliali squamose di basso grado (LSIL = CIN 1) e di alto grado (HSIL = CIN 2-3), con una progressiva riduzione dell'attività replicativa nelle lesioni più avanzate.

La diagnosi precoce rappresenta un'arma importante nella prevenzione: i programmi di screening con il Pap-test e l'HPV DNA test costituiscono i principali strumenti di riduzione dell'incidenza e mortalità per tale neoplasia.

### Trattamento

Il trattamento del carcinoma della cervice uterina varia in base allo stadio FIGO e può includere chirurgia, radioterapia, chemioterapia ed immunoterapia. Gli istotipi principali sono il carcinoma squamocellulare, l'adenocarcinoma e il carcinoma adenosquamoso. I diversi istotipi non condizionano significativamente la scelta terapeutica iniziale.

Nei tumori precoci limitati alla cervice, la terapia di elezione è chirurgica. L'intervento più comune è l'isterectomia radicale con linfadenectomia pelvica sistematica, eventualmente associata al prelievo del linfonodo sentinella (SLN). La tecnica SLN prevede l'iniezione cervicale di traccianti (blu di metilene, tecnizio, o verde indocianina) e deve essere bilaterale.

Nel carcinoma microinvasivo (IA1) senza invasione linfovaskolare (LVSI), è possibile la preservazione della fertilità mediante conizzazione o trachelectomia semplice. In giovani donne, la preservazione ovarica può essere valutata, ma è sconsigliata nei carcinomi HPV-indipendenti. Se le ovaie sono conservate, è indicata la salpingectomia bilaterale profilattica.

Il trattamento standard per il carcinoma localmente avanzato (LACC, FIGO IIB-IVA) è rappresentato dalla chemioradioterapia concomitante a base di cisplatino, seguita da brachiterapia.<sup>2,3</sup>

Una recente innovazione è stata introdotta dallo studio KEYNOTE-A18, che ha valutato l'aggiunta dell'inibitore PD-1 pembrolizumab alla chemioradioterapia nei pazienti ad alto rischio con malattia localmente avanzata. Il trial ha mostrato un miglioramento significativo della sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale.<sup>4</sup>

Nelle forme recidivanti o metastatiche, la strategia terapeutica è palliativa. La prima linea raccomandata è la combinazione di platino (cisplatino o carboplatino), paclitaxel e bevacizumab. Nuove opzioni sono state validate in studi randomizzati ed approvate per l'utilizzo nella pratica clinica. Il trial KEYNOTE-826 ha dimostrato l'efficacia di pembrolizumab associato alla chemioterapia ( $\pm$  bevacizumab) nei tumori PD-L1 positivi (CPS  $\geq 1$ ), con un miglioramento clinicamente significativo della sopravvivenza.<sup>5</sup>

Tuttavia, dopo progressione in prima linea, la sopravvivenza libera da progressione rimane limitata (3-6 mesi). Le opzioni di seconda linea sono mirate e devono basarsi sulle caratteristiche molecolari del tumore. Possono includere:

- Chemioterapici in monoterapia (paclitaxel, topotecan, gemcitabina, vinorelbina, irinotecan)
- Inibitori angiogenici (bevacizumab)
- Immunoterapici (cemiplimab)<sup>6</sup>
- ADC (tisotumab vedotin-tftv, trastuzumab deruxtecan, sacituzumab tirumotecan)

## Carcinoma della vulva

Il tumore maligno della vulva è una neoplasia ginecologica rara, rappresentando circa il 5% di tutti i tumori maligni dell'apparato genitale femminile. Il tipo istologico più frequente è il carcinoma squamocellulare (circa 80% dei casi), seguito da melanoma, carcinoma basocellulare, malattia di Paget, adenocarcinomi della ghiandola del Bartolini e sarcomi.<sup>7</sup>

### Eziologia e fattori di rischio

Il carcinoma squamoso vulvare può insorgere attraverso due vie patogenetiche distinte: una HPV-correlata e una HPV-indipendente.

La forma **HPV-correlata** interessa soprattutto donne giovani, è associata ad infezione persistente da HPV ad alto rischio (soprattutto tipo 16) ed evolve da lesioni precancerose classificate come VIN (vulvar intraepithelial neoplasia) di tipo classico o usuale. Fattori di rischio sono il fumo, l'immunosoppressione, l'HIV e comportamenti sessuali a rischio.

La forma **HPV-indipendente**, tipica di donne anziane, origina su un terreno di dermatosi vulvari croniche, in particolare il lichen sclerosus, ed è preceduta da VIN di tipo differenziato. In questa forma è frequente l'alterazione di p53. La prognosi tende a essere peggiore, con una maggiore probabilità di diagnosi tardiva e di recidiva.

### Presentazione clinica

Il sintomo iniziale più comune è il prurito vulvare cronico, spesso trascurato. La malattia si manifesta clinicamente con una lesione visibile, che può assumere aspetto nodulare, ulcerato, esofitico o verrucoso, più frequentemente localizzata alle grandi labbra, ma anche a clitoride, piccole labbra e perineo. Altri sintomi includono bruciore, dolore locale, disuria o dispareunia. Nei casi avanzati si possono rilevare linfonodi inguinali aumentati di volume o segni di invasione delle strutture adiacenti.

La neoplasia può presentarsi in modo unifocale o multifocale. È fondamentale un'attenta ispezione della vulva in presenza di sintomi persistenti, specialmente in donne con storia di lichen sclerosus o condilomatosi.

### Diagnosi e stadiazione

La diagnosi richiede obbligatoriamente una **biopsia escissionale o incisionale** della lesione sospetta. La semplice ispezione non consente una diagnosi definitiva. È utile integrare la valutazione con colposcopia vulvare, in particolare per lesioni multifocali o sincrone (coinvolgimento della cervice o della vagina).

L'immunoistochimica può supportare la diagnosi distinguendo tra forme HPV-correlate (p16 positiva) e HPV-indipendenti (spesso con overespressione di p53). La risonanza magnetica pelvica è utile per valutare l'estensione locale del tumore, mentre la TAC o la PET possono essere impiegate per la ricerca di metastasi linfonodali o a distanza. La stadiazione clinica e chirurgica segue i criteri FIGO, basata su dimensione tumorale, invasione di strutture contigue, coinvolgimento linfonodale e presenza di metastasi a distanza.<sup>8</sup>

### Diagnosi differenziale

Diverse condizioni benigne e maligne devono essere considerate nella diagnosi dif-



ferenziale: lesioni precancerose (VIN), lichen sclerosus, condilomi acuminati, infezioni croniche, melanoma vulvare, Paget extramammaria, carcinoma basocellulare, adenocarcinomi, cisti del Bartolini e sarcomi.

Qualsiasi lesione vulvare persistente, pruriginosa, ulcerata o pigmentata che non risponde a terapia medica richiede una biopsia per escludere una neoplasia invasiva.<sup>9</sup>

### Trattamento

Il trattamento del carcinoma vulvare è multidisciplinare e personalizzato. La strategia terapeutica dipende dallo stadio, dal tipo istologico, dall'età e dalle comorbidità della paziente.

Nelle fasi iniziali il trattamento è principalmente **chirurgico**. L'obiettivo è l'asportazione completa del tumore con margini di sicurezza ( $\geq 8$  mm nel pezzo fissato) e valutazione linfonodale. Nei tumori unifocali e di diametro  $< 4$  cm, senza sospetto linfonodale clinico, è possibile eseguire la biopsia del linfonodo sentinella, evitando linfadenectomia inguinofemorale bilaterale. In presenza di linfonodi positivi, metastasi o margini chirurgici positivi, si considera la **radioterapia** adiuvante, eventualmente associata a chemioterapia concomitante con cisplatino.

Nei casi localmente avanzati con coinvolgimento di uretra, ano o vagina, è indicata una **chirurgia più estesa**, eventualmente preceduta o seguita da trattamento radiochemioterapico. In situazioni inoperabili, la chemioradioterapia può avere intento radicale.

### Prognosi e follow-up

La prognosi dipende dallo stadio alla diagnosi, dall'interessamento linfonodale e dai margini di resezione. Le forme HPV-correlate tendono ad avere prognosi migliore, anche per l'età più giovane delle pazienti e la diagnosi spesso più precoce. La sopravvivenza a 5 anni supera l'80% nelle forme localizzate, ma cala significativamente in presenza di metastasi linfonodali (soprattutto multiple o con estensione extracapsulare) o malattia avanzata.

Il follow-up post-terapia è essenziale, con visite regolari ogni 3–6 mesi nei primi anni e poi annuali, per monitorare recidive locali o linfonodali, oltre che eventuali neoplasie ginecologiche sincrone o metacrone.

### Carcinoma della vagina

Il carcinoma primitivo della vagina è raro, meno frequente rispetto ai tumori dell'utero, ovaio e cervice. La maggior parte dei tumori vaginali primitivi è costituita da carcinomi squamosi, seguiti dagli adenocarcinomi, i melanomi, i sarcomi ed altri istotipi. In più del 70% dei casi, le neoplasie vaginali risultano, però, secondarie, dovute ad estensione locale o metastasi da tumori ginecologici o extraginecologici (utero, cervice, vulva, ovaio, mammella, retto, rene).

L'incidenza del carcinoma vaginale invasivo o in situ è di circa 1 su 100.000 donne. Il tipo istologico più comune, il carcinoma squamoso, viene diagnosticato mediamente intorno ai 60 anni, ma può comparire anche in età più giovane.

Il papillomavirus umano (HPV), in particolare i sierotipi 16 e 18, è implicato in oltre il 50% dei casi di carcinoma vaginale. I principali fattori di rischio includono la precoce attività sessuale, partner multipli, fumo di sigaretta e una storia pregressa di neoplasie anogenitali, in particolare CIN3 o tumori cervicali. Studi hanno dimostrato

che le donne con CIN3 presentano un rischio aumentato (fino a 6,8 volte) di sviluppare il carcinoma vaginale, con un rischio elevato che persiste fino a 25 anni dopo la diagnosi.<sup>10,11</sup>

### Presentazione clinica

Il sintomo più frequente è il sanguinamento vaginale, spesso postcoitale o postmenopausale. Altre manifestazioni includono secrezioni vaginali sierose, ematiche o maleodoranti, presenza di una massa vaginale, dolore pelvico e sintomi urinari o gastrointestinali legati all'estensione locale della malattia. Circa il 20% dei casi è asintomatico e il tumore può essere scoperto incidentalmente durante lo screening citologico o un esame pelvico.

### Diagnosi

La diagnosi si basa su:

- **Esame pelvico:** fondamentale per la valutazione clinica del tumore. È necessario ispezionare accuratamente l'intera parete vaginale durante e alla rimozione dello speculum.
- **Citologia vaginale:** utile, poiché circa il 20% dei carcinomi vaginali viene individuato incidentalmente attraverso screening citologici.
- **Colposcopia vaginale:** indicata in presenza di anomalie citologiche o lesioni non ben visibili.
- **Biopsia:** consente la conferma istologica. Si può eseguire in ambulatorio o in anestesia nei casi complessi.
- **Imaging:** la RM è utile per valutare l'estensione locale e le dimensioni tumorali. La PET/TC può identificare linfonodi patologici o metastasi.

La diagnosi definitiva richiede conferma istologica e assenza di una precedente neoplasia ginecologica che possa spiegare la lesione vaginale come recidiva.

### Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale deve includere sanguinamenti da altre sedi del tratto genitale, atrofia vaginale, infezioni, traumi, condizioni dermatologiche, o masse benigne come cisti di Gartner, polipi, adenomiosi o endometriosi.

### Istopatologia

- **Carcinoma squamoso:** rappresenta circa il 90% dei carcinomi vaginali. Può presentarsi come lesione nodulare, ulcerata o vegetante. La variante verrucosa è rara, ben differenziata e a basso potenziale metastatico.
- **Adenocarcinoma:** più comune nelle giovani, in particolare in quelle esposte in utero al dietilstilbestrolo (DES). La variante a cellule chiare è tipica di questa esposizione e ha prognosi favorevole se diagnosticata precocemente. L'età mediana di diagnosi è 19 anni. L'esame ginecologico periodico con colposcopia e citologia vaginale è raccomandato in queste pazienti.
- **Sarcomi:** rari, ma rilevanti in età pediatrica. Il più frequente è il rabdomiosarcoma embrionale (sarcoma botrioide), che si presenta in età infantile con masse simili a grappoli d'uva protrudenti dalla vagina. La prognosi è migliorata con trattamento multimodale (chirurgia, chemioterapia, radioterapia).

- **Melanoma:** raro, solitamente localizzato nel terzo inferiore della parete anteriore vaginale. Può apparire pigmentato o amelanotico. La prognosi è generalmente sfavorevole, con sopravvivenza a 5 anni inferiore al 20%.

### Trattamento

Il trattamento del carcinoma vaginale dipende dallo stadio, dalla localizzazione e dalle condizioni generali della paziente. Nelle fasi iniziali, la chirurgia può essere un'opzione, con escissione locale o vaginectomia, eventualmente associata a linfadenectomia. Nei casi localmente avanzati, la radioterapia rappresenta il trattamento di scelta, spesso combinata con chemioterapia radiosensibilizzante a base di cisplatino. La chemioterapia sistemica da sola ha un ruolo limitato, riservato a pazienti metastatiche o non candidabili ad altri trattamenti. Il follow-up è essenziale per monitorare recidive e complicanze tardive.<sup>12,13</sup>

### BIBLIOGRAFIA

1. Bray F, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024; 74:229.
2. Cibula D, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer - Update 2023. *Int J Gynecol Cancer*. 2023 May 1;33(5):649-666.
3. Marth C, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl 4): iv72-iv83.
4. Lorusso D, et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer [ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18]: a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *The Lancet*, Volume 403, Issue 10434, 1341 – 1350.
5. Bradley J. Monk et al. First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy Versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826. *JCO* 41, 5505-5511(2023).
6. Tewari KS, et al; Investigators for GOG Protocol 3016 and ENGOT Protocol En-Cx9. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Feb 10;386(6):544-555.
7. Brinton LA, et al. Epidemiology of vulvar neoplasia in the NIH-AARP Study. *Gynecol Oncol* 2017; 145:298.
8. Oonk MHM, et al. European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients with Vulvar Cancer - Update 2023. *Int J Gynecol Cancer*. 2023 Jul 3;33(7):1023-1043.
9. van de Nieuwenhof HP, et al. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia is often found in lesions, previously diagnosed as lichen sclerosus, which have progressed to vulvar squamous cell carcinoma. *Mod Pathol* 2011; 24:297.
10. Alemany L, et al. Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: a worldwide study in 597 samples. *Eur J Cancer* 2014; 50:2846.
11. Daling JR, et al. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecol Oncol* 2002; 84:263.
12. Gadducci A, et al. Squamous cell carcinoma of the vagina: natural history, treatment modalities and prognostic factors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 93:211.
13. Di Donato V, et al. Vaginal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 81:286.



# 3 NEOPLASIE PER SINGOLE SEDI

Aggiornamenti al 2025 non disponibili per i dati di incidenza, mortalità, sopravvivenza e prevalenza

## Vie aerodigestive superiori (VADS)

Marco C. Merlano<sup>1</sup>, Ornella Garrone<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oncologia Medica, Istituto Tumori Candiolo, FPO - IRCCS (Candiolo, Torino) – [marcocarlo.merlano@ircc.it](mailto:marcocarlo.merlano@ircc.it)

<sup>2</sup>Oncologia Medica, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano – [ornella.garrone@policlinico.mi.it](mailto:ornella.garrone@policlinico.mi.it)

VADS*	
Incidenza	Nel 2024 sono state stimate circa 5.977 nuove diagnosi (uomini = 4.039; donne = 1.938)
Mortalità	Nel 2022 sono stati stimati 3.800 decessi (uomini = 2.700; donne = 1.100)
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	Incidenza 2010-2014 follow-up 2018: 59% negli uomini, 62% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	72% negli uomini, 76% nelle donne
Prevalenza*	Sono 59.500 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore delle vie aerodigestive superiori (uomini = 36.750; donne = 22.750)

\*Esclusi i tumori della laringe e delle cavità nasali

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

pagna di diagnosi precoce, attiva anche sul territorio nazionale denominata “Make Sense Campaign”, che offre visite otorinolaringoiatriche, informazioni sulla malattia, i fattori di rischio principali e i suoi sintomi precoci e consigli sulla prevenzione (<https://makesensecampaign.eu/it/current-activities/>).

La prevenzione terziaria si basa sulla chirurgia, la radioterapia e la terapia medica (chemioterapia, immunoterapia, terapie target) nei casi avanzati combinate fra loro. I miglioramenti delle tecniche chirurgiche, in particolare grazie all'introduzione della chirurgia robotica, e radioterapiche hanno ridotto considerevolmente le sequele post-trattamento, migliorando la qualità di vita dei pazienti.

La prognosi varia molto in base allo stadio di malattia: nei casi che si presentano senza interessamento linfonodale, la sopravvivenza a 5 anni supera l'80% utilizzando la chirurgia o la radioterapia o la loro combinazione. L'interessamento linfonodale, invece, determina una netta riduzione della sopravvivenza che si attesta intorno al 50% (ma scende fino al 10-20% nelle forme con interessamento linfonodale massivo). In questi casi è spesso necessario associare anche la chemioterapia che trova indicazione insieme alla radioterapia nel trattamento post-operatorio o nei trattamenti radio-chemioterapici esclusivi nei casi non operabili. La malattia recidivata può, anche se raramente, essere nuovamente resecata o radio-trattata, e, soprattutto nel primo caso, si possono avere risultati ottimi in alcuni pazienti, in particolare quando si possano rimuovere metastasi polmonari isolate. Per questo motivo è importante mantenere i pazienti in programmi di controlli clinici periodici per almeno 3-5 anni. Tuttavia, nella maggioranza dei casi il trattamento medico è il solo possibile.

La chemioterapia oggi, nei casi che presentano l'espressione di una particolare proteina chiamata PD-L1 e che rappresentano circa 85% del totale, si basa sull'associazione di cisplatino, il fluorouracile e immunoterapia con un anticorpo che blocca l'effetto della proteina PD-L1, impedendo il legame con il suo recettore PD-1 espresso sulle cellule immunitarie. Questo legame previene un importante meccanismo inibitorio che contribuisce a bloccare la risposta immunitaria dell'organismo contro il tumore.

Nei tumori che presentano una espressione di PD-L1 molto elevata può bastare la sola somministrazione dell'immunoterapia evitando così gli effetti negativi della chemioterapia. L'immunoterapia, sia da sola che in associazione con chemioterapia, offre un significativo aumento della sopravvivenza mediana che si attesta su circa 15 mesi. Il dato più importante è però l'osservazione che la curva di sopravvivenza in questi pazienti forma un plateau dopo circa due anni, che si protrae nel tempo facendo ipotizzare che il numero dei lungo sopravvissuti possa mantenersi fra il 20% e il 30%.

La scelta fra immunoterapia sola o combinata con chemioterapia è basata sulle caratteristiche cliniche del paziente (presenza di sintomi importanti, età, comorbidità) e su quelle del tumore (velocità di crescita, espressione di PD-L1). Nei pazienti che non presentano espressione di PD-L1, l'immunoterapia non ha alcun effetto e il trattamento si basa solo sulla chemioterapia con cisplatino e fluorouracile o taxani e cetuximab, variamente combinati fra loro. La sopravvivenza mediana in questi casi è di poco superiore ai 10 mesi. L'immunoterapia ha dimostrato di essere attiva anche in seconda linea di trattamento, dopo chemioterapia, con la possibilità di indurre una quota di lungo sopravvissuti che, per quanto limitata (circa 10% dei casi totali), sembra mantenersi oltre i tre anni dall'inizio del trattamento. Ad oggi non esistono dati per aiutarci a

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

Studi sono in corso sia per ottimizzare i farmaci immunoterapici attualmente esistenti, sia per valutare nei tumori della testa e collo i moltissimi nuovi farmaci in fase sperimentale. Fra le terapie più recenti vanno ricordate quelle destinate a colpire mutazioni geniche che si sono dimostrate importanti nella crescita del tumore. Purtroppo, non per tutte le mutazioni di questo tipo esistono già farmaci specifici, e la quota di pazienti che presentano tumori con una mutazione per la quale esiste un farmaco specifico è molto bassa. Per esempio, la mutazione del gene H-RAS, che può essere bersagliata con farmaci inibitori della farnesyl-transferase, è presente in circa il 3% dei casi, mentre le proteine aberranti derivate dalla fusione del gene NTRK, che possono essere inibite da farmaci specifici, sono presenti in non più dello 0,5% dei casi.

Questo campo di ricerca resta comunque uno dei più promettenti, al momento.

## Esofago

Filippo Pietrantonio

Oncologia Medica 1 – Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano – [filippo.pietrantonio@istitutotumori.mi.it](mailto:filippo.pietrantonio@istitutotumori.mi.it)

ESOFAGO	
Incidenza	Nel 2024 sono state stimate circa 2.343 nuove diagnosi (uomini = 1.744; donne = 599)
Mortalità	Nel 2022, ISTAT ha stimato 1.824 decessi per tumori dell'esofago (uomini = 1.352; donne = 471). Non sono disponibili stime per gli anni seguenti.
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	13% negli uomini e 22% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	Stima non disponibile
Prevalenza	Sono 6.530 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore dell'esofago (uomini = 4.970; donne = 1.560) (Guzzinati et al ESMO Open 2024)

L'elevata mortalità di un tumore relativamente raro come il tumore dell'esofago impone di incrementare gli sforzi a partire dalla prevenzione primaria, con riferimento ai principali fattori di rischio associati a tale patologia quali fumo, alcool, obesità e reflusso gastroesofageo. Le differenze nella distribuzione geografica dei principali tipi di tumore dell'esofago, carcinoma a cellule squamose (SCC) e adenocarcinoma (AC) sono da attribuire ai differenti fattori eziologici implicati nello sviluppo della malattia:

consumo di bevande alcoliche e abitudine al fumo per il carcinoma squamoso, malattia da reflusso e obesità per l'adenocarcinoma e ciò spiega l'incremento di incidenza dell'adenocarcinoma dell'esofago nel mondo occidentale. Ad oggi infatti, in molti Paesi dell'Unione Europea, l'adenocarcinoma ha ormai superato il carcinoma squamoso diventando l'istotipo maggiormente rappresentato.

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

La pianificazione condivisa di un percorso diagnostico/terapeutico del carcinoma dell'esofago non può prescindere da una valutazione multidisciplinare costituita da personale dedicato alla patologia (chirurgo oncologo dell'esofago, oncologo medico, radioterapista, endoscopista, anatomopatologo, nutrizionista), una condizione necessaria per offrire un miglior controllo della malattia e maggiori possibilità di guarigione al paziente. Oltre ad un accurato staging della patologia mediante endoscopia digestiva e multiple prese biotiche, ecografia delle stazioni linfonodali sovra-laterocervicali, EUS del tratto digerente superiore, TC total-body, PET/TC (FDG) ed eventuale broncoscopia nei casi di neoplasia dell'esofago toracico medio-superiore, è raccomandata una attenta valutazione del performance del paziente, con particolare riferimento alle sue condizioni cliniche nutrizionali, in modo da poter intervenire con un adeguato supporto nutrizionale nei casi indicati a partire dalle fasi precoci della malattia.

Il trattamento dei tumori dell'esofago è ormai da qualche anno diversificato nei due istotipi principali, sia negli stadi iniziali e sia, soprattutto, in quelli localmente avanzati e metastatici. Il trattamento endoscopico (EMR, ESD) è l'opzione terapeutica di prima scelta nei tumori superficiali dell'esofago ovvero limitati a mucosa e sottomucosa (Tis, T1), risultando efficace e risolutiva soprattutto nei tumori con caratteristiche di minor aggressività (lesioni di piccole dimensioni, ben o moderatamente differenziati, senza invasione linfovaskolare).

L'esofagectomia (oppure il trattamento chemioradioterapico esclusivo nei pazienti unfit per chirurgia o non propensi all'intervento) rappresenta l'approccio terapeutico indicato nei casi di persistenza di malattia in esiti di terapia endoscopica per le forme superficiali (infiltrazione del margine profondo), nelle forme scarsamente differenziate, in quelle che presentano maggior profondità di invasione della sottomucosa o con invasione linfovaskolare. L'esofagectomia rimane ad oggi il trattamento di prima scelta nei pazienti fit per chirurgia con tumori in stadio iniziale (cT1b-T2, N0), sia nello squamoso che nell'adenocarcinoma, riservando anche in questo caso il trattamento chemioradioterapico esclusivo nei pazienti con controindicazioni all'intervento chirurgico o che lo rifiutano, oppure in tumori cT4a.

In associazione alla radioterapia ( $\leq 50.4$ Gy), i protocolli di trattamento chemioterapico maggiormente impiegati ed attivi includono doppiette di farmaci (cisplatino/fluorouracile o paclitaxel, oxaliplatino/fluorouracile o carboplatino/paclitaxel).

Nei tumori squamosi negli stadi localmente avanzati potenzialmente operabili (cT1b-T2, N+; cT3-T4a, ogni N), il trattamento concomitante chemioradioterapico neoadiuvante è un'opzione raccomandata e prevede la somministrazione di radioterapia 41.4Gy se concomitante a chemioterapia con carboplatino/paclitaxel settimanale, oppure la dose di 45Gy se associata a 2 cicli di chemioterapia a base di cisplatino/fluorouracile. Dopo l'intervento chirurgico, il trattamento immunoterapico (nivolumab), in



monoterapia, nei pazienti con resezione chirurgica R0 che presentano malattia patologica residua (risposta patologica non completa alla chemioradioterapia) è un'opzione non rimborsata da AIFA e in cui il trial clinico registrativo sia positivo in termini di sopravvivenza libera da malattia ma non ha raggiunto risultati statisticamente significativi in termini di sopravvivenza globale, sebbene il vantaggio si sia evidenziato nel sottogruppo più limitato di pazienti con istologia squamosa arruolati nello studio. La chemioterapia neoadiuvante rappresenta un'opzione altrettanto valida, in particolar modo nei pazienti anziani con oltre 65 anni o con alto rischio di tossicità da radioterapia. Nei pazienti fit l'opzione migliore è costituita dalla tripla chemioterapia con DCF, che a differenza della chemioradioterapia concomitante associata a CF, è risultata superiore alla doppietta con CF.

Nei tumori squamosi e sempre negli stadi localmente avanzati, il trattamento chemioradioterapico definitivo è un'opzione appropriata e prevede l'impiego di radioterapia a dosi  $\leq 50.4$  Gy (1.8-2 Gy/fr) combinata a doppietta chemioterapica cisplatino/fluorouracile o paclitaxel x 4 cicli, oxaliplatino/fluorouracile x 6 cicli complessivi, limitando l'esofagectomia solo ad una esperta chirurgia in caso di persistenza di malattia tumorale in esiti di trattamento definitivo, o in caso di ricaduta locale dopo risposta clinica completa (chirurgia di salvataggio).

Il trattamento chemioradioterapico definitivo, inoltre, è il trattamento di prima scelta nel carcinoma squamoso dell'esofago cervicale ed anche in questa situazione clinica la chirurgia rappresenta un'opzione di salvataggio in caso di mancata risposta completa, e per la sua elevata complessità va riservata a Centri ad alta specializzazione nel trattamento chirurgico dei tumori dell'esofago.

Per quanto riguarda l'adenocarcinoma, negli stadi localmente avanzati potenzialmente aggredibili chirurgicamente (cT1b-T2, N+; cT3-T4a, ogni N) le opzioni neoadiuvanti di maggior efficacia sono rappresentate dal trattamento chemioterapico perioperatorio (schema FLOT fluorouracile/oxaliplatino/docetaxel per 4 cicli prima e 4 cicli dopo l'intervento chirurgico), mentre la chemioradioterapia neoadiuvante rimane confinata a un sottogruppo estremamente limitato di pazienti unfit per la chemioterapia a dosi sistemiche. Nell'adenocarcinoma, pertanto, la resezione chirurgica mantiene la sua centralità nella strategia terapeutica, riservando spazio ad un trattamento chemioradioterapico definitivo nei pazienti con severe comorbidità, unfit per chirurgia o che rifiutano l'intervento stesso.

In merito al trattamento dei pazienti con tumore non resecabile dell'esofago (cT4b), nell'adenocarcinoma il trattamento appropriato è rappresentato dalla chemioradioterapia esclusiva (dosi e schedule sopra-indicate) mentre nelle forme squamose che principalmente coinvolgono il tratto medio-superiore dell'esofago stesso, deve essere effettuata una tracheobroncoscopia per definire l'eventuale invasione neoplastica tracheobronchiale ed escludere la presenza di fistola tracheoesofagea. L'interessamento per contiguità delle vie aeree senza fistolizzazione indirizza verso un iniziale approccio di sola chemioterapia seguita da chemioradioterapia dopo aver ottenuto una risposta clinica e l'assenza di coinvolgimento tracheobronchiale a conclusione dei cicli di sola chemioterapia.

La presenza di una fistola tracheoesofagea impone il posizionamento di uno stent esofageo adeguato (eventuale stent tracheobronchiale nelle forme fortemente ostrut-

tive) prima di opzioni terapeutiche conservative come indicato negli stadi avanzati.

Negli ultimi anni, i recenti e incoraggianti dati disponibili con l'utilizzo di agenti target e farmaci immunoterapici hanno aperto ad un più ampio ventaglio terapeutico nel trattamento dei tumori dell'esofago squamoso nel setting avanzato o metastatico.

Oggi è indicato l'impiego di immunoterapia sia in prima linea (nivolumab, pembrolizumab) in associazione a chemioterapia a base di cisplatino e fluorouracile nei tumori che presentano espressione di PD-L1 (TPS 1% o maggiore per nivolumab e CPS 10 o maggiore per pembrolizumab), sia in seconda linea metastatica (nivolumab) in monoterapia relativamente al trattamento dei pazienti con carcinoma dell'esofago istotipo squamoso e pretrattato con chemioterapia di prima linea o con recidiva precoce entro 6 mesi dal termine di un trattamento chemioradioterapico neoadiuvante o definitivo. Per l'adenocarcinoma dell'esofago avanzato è indicata la terapia con pembrolizumab e chemioterapia a base di cisplatino nei pazienti con PD-L1 CPS di 10 o maggiore, e con nivolumab e chemioterapia a base di oxaliplatino nei pazienti con PD-L1 CPS di 5 o maggiore.

## Stomaco

Ferdinando De Vita

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

STOMACO	
<b>Incidenza</b>	Nel 2024 sono state stimate circa 14.105 nuove diagnosi (uomini = 8.593; donne = 5.512)
<b>Mortalità</b>	Nel 2022 sono stati stimati 9.900 decessi (uomini = 5.700; donne = 4.200)
<b>Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi</b>	30% negli uomini e 35% nelle donne
<b>Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi</b>	53% negli uomini e 59% nelle donne
<b>Prevalenza</b>	Sono 72.900 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore dello stomaco (uomini = 40.300; donne = 32.600)

Il carcinoma gastrico rappresenta una neoplasia aggressiva con una prognosi particolarmente infausta sia per l'elevato tasso di recidive, anche dopo chirurgia radicale, che per la frequente presentazione in fase avanzata. La sopravvivenza a 5 anni in Europa, pari al 25%, colloca questo tumore tra quelli a peggior prognosi; in Italia, come in altri Paesi dell'Europa meridionale, la sopravvivenza a 5 anni è relativamente più elevata (32%). La chirurgia (gastrectomia totale/subtotale) con linfadenectomia D2, rappresenta il trattamento principale ad intento curativo nei pazienti con tumore dello stomaco e della giunzione gastro-esofagea. L'elevato tasso di recidive loco-regionali o a distanza dopo trattamento chirurgico esclusivo ha portato, nel corso degli anni,

a sviluppare un approccio multimodale nella malattia operabile basato sull'impiego preferenziale di una chemioterapia perioperatoria con il regime FLOT, che attualmente rappresenta lo schema di riferimento in questo setting. Recentemente (ASCO 2025 ed ESMO 2025) sono stati tuttavia presentati i risultati dello studio MATTERHORN che ha confrontato il regime FLOT con o senza durvalumab come trattamento perioperatorio nella malattia resecabile. La combinazione con il durvalumab ha determinato un miglioramento statisticamente significativo in termini di EFS (HR 0.71), OS (HR 0.78) e di risposte complete patologiche, individuando un nuovo standard terapeutico per questi pazienti. Il trattamento del carcinoma gastrico avanzato è rappresentato dalla chemioterapia (preferita la doppietta con oxaliplatino e fluoropirimidine) che ha dimostrato un vantaggio significativo in sopravvivenza globale rispetto alla migliore terapia di supporto (BSC). Tuttavia, i risultati più rilevanti in prima linea sono quelli forniti attualmente dall'immunoterapia, in particolare dall'impiego del nivolumab e del pembrolizumab. Nei pazienti con espressione del PD-L1 secondo CPS $\geq$  5, l'aggiunta del nivolumab alla chemioterapia con oxaliplatino e fluoropirimidine ha dimostrato di migliorare in maniera statisticamente significativa e clinicamente rilevante la sopravvivenza globale di questi pazienti con il 21% di essi in vita a 3 anni dall'inizio del trattamento. Inoltre, la combinazione ha prodotto un significativo miglioramento della sopravvivenza libera da progressione, del tasso di risposte obiettive, della durata delle risposte e del tempo al deterioramento sintomatologico, con un accettabile profilo di tollerabilità. Recentemente inoltre è stata ottenuta anche la rimborsabilità per l'impiego del pembrolizumab in associazione alla combinazione di fluoropirimidine e cisplatino o oxaliplatino nei pazienti con tumore dello stomaco e della giunzione in stadio avanzato non pretrattati e con PD-L1 sec CPS $\geq$  1. Infatti, se il beneficio dell'aggiunta dell'immunoterapico è stato osservato nella popolazione globale, il beneficio in termini di sopravvivenza globale è stato di particolare rilevanza clinica nei pazienti con PD-L1 sec CPS $\geq$  1 con un HR di 0,78.

L'impiego di farmaci a bersaglio molecolare ha frequentemente prodotto risultati modesti soprattutto per la spiccata eterogeneità temporospaziale evidenziata da questo tumore. Tuttavia, negli ultimi anni si sono registrate rilevanti acquisizioni che stanno modificando il panorama terapeutico. Il recettore HER-2 è sicuramente il target molecolare più studiato: espresso in circa il 20% delle neoplasie gastriche, soprattutto prossimali e con istotipo intestinale, rappresenta un fattore predittivo positivo per la terapia con trastuzumab. In questo sottogruppo l'aggiunta del trastuzumab alla chemioterapia ha prodotto un vantaggio statisticamente significativo rispetto alla chemioterapia da sola in termini di OS, rappresentando il trattamento di riferimento per tutti i tumori HER2 positivi in fase metastatica. Recentemente i risultati dello studio KEYNOTE-811 hanno dimostrato che l'aggiunta del pembrolizumab al regime ToGA, ha prodotto un significativo miglioramento in termini di OS, PFS e risposte obiettive nella popolazione con tumore metastatico HER2 + e PD-L1 sec CPS $\geq$  1, identificando il nuovo standard terapeutico per questo sottogruppo; recentemente è arrivata anche nel nostro Paese la rimborsabilità del regime. Tra i nuovi target dobbiamo considerare in particolare la claudina-18.2 over-espressa in circa il 30% dei casi. Lo studio di fase III SPOTLIGHT ha randomizzato 565 pazienti con malattia metastatica, non precedentemente trattata, HER2-negativa, a ricevere FOLFOX in associazione a placebo o zol-

betuximab, un anticorpo diretto contro la claudina 18.2. La combinazione ha ottenuto un vantaggio statisticamente significativo in termini di PFS (endpoint primario), ma anche di OS. Lo stesso farmaco in combinazione allo schema CAPOX ha ottenuto risultati equivalenti nel trial GLOW. La doppietta a base di fluoro-derivati e oxaliplatino in associazione a zolbetuximab ha aperto quindi una nuova possibilità terapeutica per questo sottogruppo di pazienti e riceverà prossimamente la rimborsabilità da AIFA.

Non sono stati invece confermati i promettenti i risultati del bemarituzumab, agente in grado di bloccare il FGFR-2: infatti, all'ESMO 2025, sono stati presentati i risultati dello studio FORTITUDE-101 che confrontava il regime mFOLFOX6 con o senza bemarituzumab. L'obiettivo primario dello studio rappresentato dall'OS nei pazienti con espressione nelle cellule tumorali del FGFR2b  $\geq 10\%$  2+/3+, pur significativo dal punto di vista statistico (HR 0.82), non è apparso di particolare rilevanza clinica. Il 40-50% circa dei pazienti in progressione dopo una prima linea di trattamento è eleggibile ad una terapia di seconda linea. I migliori risultati in questo setting sono stati ottenuti con l'utilizzo dell'antiangiogenico ramucirumab: sia in monoterapia che in combinazione con il paclitaxel settimanale, la terapia antiangiogenica ha mostrato una superiore efficacia rispetto al braccio di controllo in termini di sopravvivenza globale. Alla luce di questi risultati, l'impiego del ramucirumab da solo o in associazione al paclitaxel rappresenta l'opzione terapeutica di riferimento al momento della progressione nei pazienti con performance status 0-1. Nei pazienti in progressione dopo una prima linea e che presentino una elevata instabilità dei microsatelliti (tumori MSI-H), il trattamento di riferimento consiste attualmente nell'impiego del pembrolizumab, un inibitore del checkpoint immunitario che ha dimostrato di ottenere in questo sottogruppo una sopravvivenza a tre anni del 34,5%. Nella malattia HER2 positiva in progressione dopo un precedente trattamento con trastuzumab e chemioterapia, è stato recentemente approvato il trastuzumab deruxtecan, un anticorpo farmaco-coniugato che in due studi clinici condotti in pazienti pesantemente pretrattati (DESTINY-Gastric 01 e 02), ha prodotto un tasso di risposte obiettive compreso tra il 42 ed il 51% con una sopravvivenza mediana, dall'inizio del trattamento, che si è attestata sui 12 mesi. Inoltre, all'ASCO 2025 sono stati presentati i risultati dello studio DESTINY-04 che ha confrontato il trastuzumab deruxtecan vs la combinazione di ramucirumab e paclitaxel nei pazienti con malattia HER 2 + in progressione dopo terapia di I linea con il trastuzumab. Lo studio ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo e clinicamente rilevante per i pazienti trattati con il trastuzumab deruxtecan in termini di OS, PFS e risposte obiettive con una buona tollerabilità.

Nei pazienti in progressione alla seconda linea e con un PS ancora soddisfacente (0-1), l'impiego della fluoropirimidina orale trifluridina/tipiracile ha dimostrato di migliorare significativamente la sopravvivenza globale e libera da progressione rispetto alla migliore terapia di supporto, divenendo l'opzione terapeutica di riferimento in questo setting. Pertanto, sebbene il trattamento del tumore gastrico continui a rappresentare una sfida complessa per l'oncologo medico, nell'ultimo decennio si è registrato un miglioramento delle nostre strategie terapeutiche sia nella malattia operabile che in quella avanzata. In particolare nella malattia metastatica, l'individuazione di nuovi farmaci biomolecolari efficaci in particolari sottogruppi di pazienti selezionati in accordo con l'espressione di specifici biomarcatori (HER2, PD-L1, MSI-H, claudina 18.2)

e la possibilità di attuare una strategia del tipo “continuum of care” impiegando sequenzialmente i differenti trattamenti attivi, ha permesso di migliorare la prognosi di questi pazienti. A questo obiettivo ha inoltre contribuito l’ottimizzazione delle terapie di supporto soprattutto nutrizionali: identificare precocemente i pazienti malnutriti o a rischio di malnutrizione permette di migliorare il controllo dei sintomi, la qualità della vita ed il performance status dei pazienti, permettendo contestualmente di esporli a più linee di trattamento.

## Colon-retto

Carmine Pinto

Oncologia Medica, Comprehensive Cancer Centre, AUSL-IRCCS di Reggio Emilia – [pinto.carmine@ausl.re.it](mailto:pinto.carmine@ausl.re.it)

COLON-RETTO	
Incidenza	Nel 2024 sono state stimate circa 48.706 nuove diagnosi (uomini = 27.473; donne = 21.233)
Mortalità	Nel 2022 sono stimati 24.200 decessi (uomini = 13.000; donne = 11.200) Le stime per il 2023 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	65% negli uomini e 66% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	77% negli uomini e 79% nelle donne
Prevalenza	Sono 442.600 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del colon retto (uomini = 227.600; donne = 215.000)

I tumori del colon-retto si riconducono a stili di vita e familiarità. Fattori di rischio sono rappresentati da eccessivo consumo di carni rosse e di insaccati, farine e zuccheri raffinati, sovrappeso e ridotta attività fisica, fumo ed eccesso di alcool. Fattori di protezione sono rappresentati dal consumo di frutta e verdure, carboidrati non raffinati, vitamina D e calcio e dalla somministrazione di antinfiammatori non steroidei per lungo tempo. Ulteriori condizioni di rischio sono costituite dalla malattia di Crohn e dalla rettocolite ulcerosa. Suscettibilità ereditarie (2-5%) riconducibili a sindromi in cui sono state identificate mutazioni genetiche sono la poliposi adenomatosa familiare (FAP) e la sindrome di Lynch. La diagnosi viene effettuata con pancolonsopia e biopsia per esame istologico.

La stadiazione richiede l’esecuzione di TC torace-addome-pelvi. Nei tumori del retto medio-basso è necessaria l’esecuzione di RM pelvica. L’introduzione dello screening nazionale per l’identificazione dei precursori e la diagnosi precoce dei tumori del colon-retto mediante la ricerca del sangue occulto nelle feci insieme al progresso dei trattamenti hanno prodotto un significativo miglioramento nelle percentuali di guarigione e nella sopravvivenza in questa patologia neoplastica. Per i tumori localizzati (stadio I-III) è indicata la chirurgia resettiva per via laparoscopica o laparotomica, cui far seguire negli stadi II ad alto rischio e III una chemioterapia adiuvante a base di fluoropirimidina (5-fluouracile, capecitabina) e oxaliplatino.

Per i tumori del retto medio-basso localmente avanzati sono possibili differenti strategie di trattamento: 1) chemio-radioterapia long course preoperatoria con fluoropirimidina, seguita da chirurgia e chemioterapia adiuvante con una combinazione a base di fluoropirimidina e oxaliplatino; 2) total neoadjuvant therapy (TNT) con chemioterapia di induzione (FOLFOX, XELOX, FOLFOXIRI) seguita da chemio-radioterapia long course o short course; 3) chemio-radioterapia long course o short course seguita da chemioterapia di consolidamento (FOLFOX, XELOX) e da chirurgia. In pazienti con tumore non esteso localmente, studi clinici hanno evidenziato la possibilità di una strategia di trattamento con chemioterapia neoadiuvante (FOLFOX) seguita, nei casi in risposta clinica, da sola chirurgia e chemioterapia adiuvante. In pazienti con tumore del retto basso in remissione clinica completa dopo trattamento neoadiuvante viene valutata la possibilità di una strategia di non operative management (NOM), che prevede uno stretto follow-up senza chirurgia. Nei pazienti con tumore del retto e instabilità dei microsatelliti (MSI-H), che rappresentano circa l'8-10% di questi tumori, è considerato come solo trattamento il dostarlimab, un anticorpo anti-PD-1, che permette di ottenere in questo setting una risposta clinica completa (al momento della stesura di questo volume questo farmaco è inserito nell'elenco della Legge 648/1996).

Nei tumori metastatici (stadio IV) per la scelta della terapia è indispensabile la caratterizzazione bio-molecolare del pezzo operatorio o della biopsia per la scelta del regime di terapia, al fine di valutare lo stato del MMR e di RAS (KRAS, NRAS) e BRAF.

Nei pazienti con tumore metastatico e d-MMR (MSI-H), che rappresentano circa il 4% di questo setting, è stata evidenziata in I linea la maggiore efficacia del checkpoint inibitore anti-PD1 pembrolizumab rispetto alla chemioterapia standard. In questi stessi pazienti è risultata maggiormente efficace in I linea la combinazione dell'anti-CTL4 ipilimumab con l'anti-PD-1 nivolumab confrontata con il solo nivolumab (al momento della stesura di questo volume questa combinazione è rimborsata dal Servizio Sanitario Nazionale solo nei pazienti già sottoposti a chemioterapia).

Per i pazienti con tumore metastatico e p-MMR (MSS) la scelta del regime di terapia è correlato allo stato mutazionale di RAS e BRAF. Tumori RAS e BRAF wild type si riscontrano in circa il 35% dei casi. Il trattamento chemioterapico richiede l'impiego in sequenza di più linee di chemioterapia, che prevedono in I e II linea una doppietta (FOLFOX, XELOX, FOLFIRI) o una tripletta (FOLFOXIRI) a base di fluoropirimidina, irinotecan e oxaliplatino in combinazione con un farmaco biologico anti-EGFR quale il cetuximab o il panitumumab (solo per i pazienti con il test per RAS e BRAF wild type) o un antiangiogenico quale il bevacizumab o l'aflibercept (quest'ultimo solo in seconda linea). Nei pazienti fragili può essere indicato l'impiego della sola fluoropirimidina in associazione o meno al bevacizumab.

Dalla III linea di terapia può essere utilizzato un trattamento con la trifluridina/tipiracile o il regorafenib, e la combinazione trifluridina/tipiracile + bevacizumab che è risultata più efficace della monoterapia con trifluridina/tipiracile. Il fruquintinib, un farmaco tirosin-chinasico antiangiogenico, è risultato attivo dalla IV linea di terapia, a fallimento dei precedenti regimi di terapia o per intolleranza a trifluridina/ tipiracil o regorafenib.

In prima linea dei pazienti con mutazioni di BRAF (circa il 6-9%) la combinazione FOLFOX + encorafenib + cetuximab è risultata più efficace della chemioterapia stan-

dard (al momento della stesura di questo volume questo trattamento non è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale). In seconda linea dei pazienti con mutazioni di BRAF è attiva la combinazione dell'anti-BRAF encorafenib con il cetuximab.

In pazienti pretrattati con la mutazione di KRASG12C (circa il 3-4%) si sono dimostrati attivi due farmaci inibitori selettivi di KRASG12C l'adagrasib ed il sotorasib in monoterapia, e particolarmente in combinazione rispettivamente con gli anticorpi anti-EGFR cetuximab e panitumumab (nessuno di questi due farmaci al momento della stesura di questo volume è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale).

In pazienti pretrattati viene valutata anche l'amplificazione di HER2. Nei pazienti con test positivo, e cioè con test di immunoistochimica HER2+++ o HER2++ e conferma ISH (circa il 3-4%), si sono dimostrati efficaci i trattamenti con le combinazioni lapatinib + trastuzumab, tucatinib + trastuzumab e pertuzumab + trastuzumab, con l'anticorpo coniugato trastuzumab deruxtecan, e con l'anticorpo bispecifico zanidatamab (al momento della stesura di questo volume nessuno di questi trattamenti anti-HER2 è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale).

Nella strategia terapeutica dei pazienti con metastasi epatiche e/o polmonari resecabili, o diventate resecabili dopo chemioterapia, è indicata la chirurgia della metastasi. Recenti studi hanno inoltre valutato l'efficacia ed il vantaggio del trapianto di fegato in pazienti selezionati con carcinoma del colon-retto e metastasi esclusivamente in sede epatica non suscettibili di trattamento resettivo. Questo approccio chirurgico viene valutato nell'ambito di studi clinici.

## Fegato

Bruno Daniele

UOC Oncologia, Ospedale del Mare – [bruno.daniele@aslnapoli1centro.it](mailto:bruno.daniele@aslnapoli1centro.it)

FEGATO	
<b>Incidenza</b>	Nel 2024 sono state stimate circa 12.612 nuove diagnosi (uomini=8.838; donne=3.774) (rapporto U:D 2:1)
<b>Mortalità</b>	Nel 2022 sono state stimate 9.600 morti (6.300 negli uomini e 3.300 nelle donne)
<b>Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi</b>	22% negli uomini e 22% nelle donne
<b>Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi</b>	40% negli uomini e 39% nelle donne
<b>Prevalenza</b>	Sono 30.200 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del fegato (uomini = 22.300; donne = 7.900)

Oltre il 70% dei casi di tumori primitivi del fegato è riconducibile a fattori di rischio noti, quali l'infezione da virus dell'epatite C (HCV) e da virus dell'epatite B (HBV). Nelle aree del Nord Italia circa un terzo dei tumori del fegato è peraltro attribuibile all'abuso di bevande alcoliche. Negli ultimi anni si è osservato un aumento dell'età



alla diagnosi e un progressivo incremento dei casi “non virali”, ovvero ad eziologia metabolica (obesità, diabete, ecc.) o ad eziologia mista (metabolica ed etilica). Questo cambiamento epidemiologico è, in parte, dovuto all’effetto della vaccinazione anti-HBV – in Italia obbligatoria da più di 30 anni – e alle terapie antivirali per l’HCV e, in parte, allo stile di vita (alimentazione eccessiva e ricca in grassi, sedentarietà, ecc.) proprio dei Paesi occidentali.

La sorveglianza con ecografia epatica semestrale dei soggetti a rischio (principalmente pazienti cirrotici, affetti da epatite cronica da virus B o da virus C con fibrosi avanzata e pazienti con steatosi epatica associata a disfunzione metabolica [MASLD] e fibrosi avanzata) è in grado di porre diagnosi di HCC in stadio precoce con interventi potenzialmente curativi (trapianto di fegato, resezione epatica, termoablazione) e di migliorare la sopravvivenza.

L’imaging (ecografia, TC e RM) e la biopsia con esame istologico sono utilizzate nella diagnostica e per la stadiazione. La definizione del trattamento è correlata all’estensione (sia epatica che extraepatica) di malattia e allo stato di funzionalità epatica. Sebbene esistano alcuni algoritmi come il Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) che selezionano la modalità di trattamento in base allo stadio, recentemente è stata proposta la selezione del trattamento in base all’efficacia dello stesso (gerarchia terapeutica). Secondo questa proposta, trapianto, resezione e termoablazione avrebbero la priorità nella malattia non metastatica, laddove tecnicamente fattibili. Occorre tuttavia tenere presente che il numero totale di trapianti di fegato ogni anno in Italia è di circa 1.700 (e non tutti per epatocarcinoma) e quindi questa procedura può rappresentare la soluzione per una minoranza di casi. Per lo stesso motivo, è bene evitare l’impiego di terapie non validate per lo stadio intermedio o avanzato della neoplasia, con il solo intento di ottenere un downstaging per rendere il paziente trapiantabile. Nei casi di epatocarcinoma localizzato ma non trattabili con le procedure precedentemente indicate, può essere indicata la chemio-embolizzazione attraverso catetere arterioso (TACE). Recentemente, in questi pazienti l’associazione di una terapia sistemica con durvalumab e bevacizumab oppure con pembrolizumab e lenvatinib alla TACE ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione rispetto alla sola TACE (al momento della stesura del volume, queste combinazioni non sono rimborsabili dal Servizio Sanitario Nazionale).

Negli stadi avanzati di malattia i pazienti con buona funzionalità epatica (Child A) possono essere sottoposti a terapia sistemica. La terapia standard di prima linea si basa sull’immunoterapia di associazione (atezolizumab e bevacizumab oppure tremelimumab e durvalumab) che ha determinato un vantaggio in sopravvivenza rispetto al sorafenib, il primo farmaco inibitore multichinasico che si è dimostrato attivo per via sistemica migliorando la sopravvivenza in questa patologia. Anche l’immunoterapia di combinazione con nivolumab ed ipilimumab ha dimostrato di migliorare significativamente la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma avanzato rispetto alla terapia con gli inibitori di tirosin-chinasi (sorafenib o lenvatinib) (al momento della stesura del volume, questa combinazione non è rimborsabile dal Servizio Sanitario Nazionale). Sorafenib e lenvatinib, vengono impiegati in prima linea in caso di controindicazioni all’immunoterapia (es.: pazienti con malattie autoimmuni o trapiantati).



Nel setting dei pazienti pretrattati con sorafenib, due inibitori multichinasici, il regorafenib ed il cabozantinib, hanno dimostrato entrambi efficacia clinica. Nel gruppo di pazienti pretrattati con sorafenib con valori di alfa-FP nel sangue  $\geq 400$  ng/ml, si è dimostrato attivo il ramucirumab, un anticorpo monoclonale antiVEGFR-2 (al momento della stesura del volume, questo farmaco non è rimborsabile a carico del Servizio Sanitario Nazionale per questa indicazione). Non esiste uno standard per la terapia di seconda linea dei pazienti che hanno ricevuto l'immunoterapia in prima linea e in quest'ambito sono in corso diversi studi con combinazioni di farmaci. In Italia, l'unico farmaco rimborsato per la terapia di seconda linea dopo immunoterapia è il sorafenib. La Selective Internal Radiotherapy (SIRT) con microsfele caricate con  $^{90}\text{Y}$  iniettate attraverso l'arteria epatica confrontate con il sorafenib non ha determinato vantaggi sia in termini di sopravvivenza globale che di sopravvivenza libera da progressione, presentando tuttavia una migliore tollerabilità e un impatto positivo sulla qualità di vita.

La chemioterapia sistemica nell'epatocarcinoma presenta scarsa efficacia.

## Pancreas

Carmine Pinto

Oncologia Medica, Comprehensive Cancer Centre, AUSL-IRCCS di Reggio Emilia – [pinto.carmine@ausl.re.it](mailto:pinto.carmine@ausl.re.it)

PANCREAS	
Incidenza	Nel 2024 sono state stimate circa 13.585 nuove diagnosi (uomini = 6.873; donne = 6.712)
Mortalità	Nel 2022 sono stati stimati 14.900 decessi (uomini = 7.000; donne = 7.900)
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	11% negli uomini e 12% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	31% negli uomini e 28% nelle donne
Prevalenza	Sono 23.600 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del pancreas (uomini = 11.800; donne = 11.800)

Il fumo di sigaretta è il fattore di rischio maggiormente associato alla probabilità di sviluppare un carcinoma pancreatico. Altri fattori di rischio sono rappresentati dall'obesità, dalla ridotta attività fisica, dall'elevato consumo di alcol e di grassi saturi, e dalla scarsa assunzione di verdure e frutta fresca. Tra le patologie d'organo sono considerate condizioni di rischio la pancreatite cronica, il diabete mellito e la pregressa gastrectomia. Una storia familiare viene rilevata fino al 10% dei pazienti ed in alcuni casi rientra nel contesto di sindromi quali la sindrome di Peutz-Jeghers, la sindrome familiare con nevi atipici multipli e melanoma, la mutazione germline del gene BRCA2, la pancreatite ereditaria e la sindrome di Lynch. La presenza di varianti dei loci genomici dei gruppi sanguigni AB0 (in particolare nei gruppi non 0) è stata correlata

ad una maggiore tendenza a sviluppare tumori pancreatici. La valutazione diagnostica e di stadiazione può richiedere l'esecuzione di eco-endoscopia, TC e RM, completati da prelievo biotico mirato; indicativa risulta la valutazione dei livelli del CA19.9 nel sangue. Meno del 20% dei pazienti è candidabile a una chirurgia con intento "curativo", con una sopravvivenza a 5 anni di circa il 20%.

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

Nella malattia localmente avanzata (borderline o non resecabile) il trattamento neoadiuvante con il regime FOLFIRINOX, nab-paclitaxel + gemcitabina e PAXG (cisplatino, nab-paclitaxel, capecitabina e gemcitabina) può essere seguito da chirurgia per i casi che raggiungono l'operabilità, e da chemioterapia post-chirurgica. Un trattamento neoadiuvante viene valutato anche per pazienti selezionati con tumore resecabile.

Nella malattia metastatica è indicata la chemioterapia con intento palliativo, ed il farmaco che per lungo tempo ha rappresentato il trattamento di riferimento è stato la gemcitabina, con un beneficio clinico e una sopravvivenza mediana di circa 6 mesi, e con questo farmaco, che rappresenta ancora il trattamento per i pazienti non suscettibili di una terapia di combinazione a più farmaci, si sono confrontati diversi regimi di chemioterapia. Sia il regime FOLFIRINOX che l'associazione di nabpaclitaxel + gemcitabina hanno dimostrato un vantaggio significativo rispetto alla gemcitabina in risposte obiettive, sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale. Nei pazienti con mutazioni dei geni BRCA-1 e BRCA-2 (circa il 4-7%) che hanno ottenuto un controllo di malattia con un regime di chemioterapia contenente un composto del platino (FOLFIRINOX, cisplatino + gemcitabina), la somministrazione come terapia di mantenimento del farmaco PARP inibitore olaparib determina un aumento della sopravvivenza libera da progressione (al momento della stesura del volume, questo farmaco non è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale). Nei pazienti in progressione dopo un regime di chemioterapia contenente gemcitabina è risultata attiva la combinazione comprendente Nal-IRI (irinotecan liposomiale pegilato) + 5-fluorouracile/acido folinico.

Nei pazienti con mutazione di KRASG12C, che rappresentano circa il 2% degli adenocarcinomi del pancreas, l'adagrasib, un inibitore tirosinchinasico irreversibile e specifico, ha dimostrato una promettente attività (al momento della stesura del volume, questo farmaco non è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale). Lo zenocu-

tuzumab, un anticorpo bispecifico, è risultato attivo in pazienti con adenocarcinoma del pancreas che presentano fusioni del gene NRG1, una rara alterazione molecolare, (al momento della stesura del volume, questo farmaco non è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale).

## Colecisti e vie biliari

Francesco Pantano<sup>1,2</sup>, Michele Iuliani<sup>2</sup>, Sonia Simonetti<sup>2</sup>, Giuseppe Tonini<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Oncologia Medica, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma

<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università Campus Bio-Medico, Roma – Email: f.pantano@policlinicocampus.it – m.iuliani@unicampus.it – s.simonetti@unicampus.it – g.tonini@policlinicounicampus.it

COLECISTI E VIE BILIARI	
Incidenza	Nel 2024 sono state stimate circa 4.971 nuove diagnosi (uomini = 2.451; donne = 2.520)
Mortalità	Stime non disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	2020: 17% negli uomini e 15% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	Stime non disponibili
Prevalenza	Sono 10.800 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore della colecisti e vie biliari (uomini = 5.420; donne = 5.380) (Guzzinati et al ESMO Open 2024)

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

La presenza di calcoli biliari (riscontrati nell'80-85% dei casi) e l'infiammazione cronica del dotto biliare (colangite cronica) rappresentano i principali fattori di rischio per questa malattia. Inoltre, le malattie infiammatorie croniche dell'intestino, l'obesità, il fumo e l'esposizione a vari agenti ambientali (diossine, nitrosamine, radon e asbesto) sono correlate a un aumentato rischio di insorgenza di queste neoplasie. La familiarità esiste, ma poiché il tumore ha una bassa frequenza, il rischio è basso.

Ad oggi, non esistono metodi per la diagnosi precoce del carcinoma delle vie biliari, poiché la malattia è spesso asintomatica per lungo tempo. Non esistono test di screening o esami diagnostici di routine in grado di identificarla in stadio precoce, quando è ancora possibile la rimozione chirurgica. Nella maggior parte dei casi, i tumori delle vie biliari sono diagnosticati in fase avanzata, quando compare il segno più comune rappresentato dall'ittero, causato dall'ostruzione del dotto biliare.

Una resezione completa con margini negativi rimane l'unico potenziale trattamento curativo per i pazienti con patologia approccio chirurgicamente. Il tipo di procedura chirurgica dipende dalla posizione anatomica del tumore all'interno del tratto

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

Nei pazienti sottoposti a resezione radicale, il trattamento adiuvante è raccomandato nei casi ad alto rischio di recidiva. Le più recenti raccomandazioni ESMO confermano la capecitabina come standard adiuvante nei tumori resecati, secondo i risultati dello studio BILCAP. Tuttavia, l'impiego di capecitabina in questo setting rappresenta un uso off-label in Italia, non essendo formalmente approvato né rimborsato da AIFA. L'uso di gemcitabina o 5-fluorouracile può rappresentare un'alternativa, ma la capecitabina è preferibile in assenza di controindicazioni, in base all'evidenza internazionale.

La maggior parte dei pazienti con tumore delle vie biliari si presenta alla diagnosi con malattia localmente avanzata o metastatica e, anche dopo una resezione radicale e potenzialmente curativa, la recidiva si manifesta in circa il 60% dei casi, prevalentemente nei primi due anni dall'intervento chirurgico. Il tumore risponde poco alla radioterapia e la chemioterapia rappresenta il principale approccio terapeutico efficace nei pazienti non resecabili o con recidiva di malattia.

La chemioterapia rappresenta l'attuale standard di cura per il trattamento di prima linea del carcinoma delle vie biliari avanzato. Il regime cisplatino-gemcitabina ha dimostrato un beneficio significativo in termini di sopravvivenza globale (OS) rispetto alla monoterapia con gemcitabina. Recentemente, lo studio TOPAZ-1 ha evidenziato che l'aggiunta dell'immunoterapia con durvalumab (anti-PD-L1) al regime cisplatino-gemcitabina migliora significativamente la sopravvivenza globale, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e il tasso di risposta. Questo schema è ora considerato il nuovo standard di prima linea per i pazienti eleggibili.

Le opzioni di seconda linea restano limitate. La chemioterapia a base di fluoropirimidine (come FOLFOX) può essere considerata, ma l'attività clinica è modesta. La selezione del trattamento deve essere personalizzata in base alle condizioni cliniche e alle caratteristiche molecolari del tumore.

Negli ultimi anni, molta attenzione è stata dedicata alla caratterizzazione molecolare della malattia, permettendo l'identificazione di alterazioni genetiche che sono potenziali bersagli per la medicina di precisione. Tra queste, le mutazioni IDH1 (10–20% dei casi di iCCA) sono bersaglio dell'inibitore orale ivosidenib, approvato per pazienti pretrattati; le fusioni FGFR2 sono bersaglio degli inibitori pemigatinib e futibatinib, approvati per pazienti con progressione dopo almeno una linea di terapia sistemica; nei pazienti con instabilità microsatellitare alta (dMMR/MSI-H) è autorizzato pembrolizumab; nei tumori con fusioni NTRK sono indicati larotrectinib ed entrectinib. Altri target molecolari come HER2, BRAF, BRCA1/2, PALB2 sono oggetto di indagine, ma attualmente non esistono terapie rimborsate in Italia per queste mutazioni specifiche.

## Polmone

Massimo Di Maio<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino – A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Ospedale Molinette, Torino – massimo.dimaio@unito.it

POLMONE	
Incidenza	Nel 2024 sono state stimate circa 44.831 nuove diagnosi (uomini = 31.891; donne= 12.940)
Mortalità	Nel 2022 sono stati stimati 35.700 decessi per tumore del polmone (uomini = 23.600; donne = 12.100). Le stime per il 2023 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	16% negli uomini e 23% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	37% negli uomini e 44% nelle donne
Prevalenza	Sono 108.900 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del polmone (uomini = 63.900; donne = 45.000)

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

Ad oggi, una percentuale limitata dei casi di NSCLC viene diagnosticata in stadio iniziale (nel quale i pazienti sono potenzialmente candidati all'intervento chirurgico, eventualmente seguito da chemioterapia allo scopo di ridurre il rischio di recidiva) o in stadio localmente avanzato (nel quale il trattamento si basa sull'impiego di chemioterapia, radioterapia ed eventualmente, al loro completamento, immunoterapia). Lo screening per il tumore del polmone nei soggetti a rischio (forti fumatori) ha dimostrato una riduzione della mortalità tumore-specifica e un significativo incremento delle chance di diagnosi in stadio iniziale. Ad oggi, in Italia, lo screening per il tumore del polmone non è inserito nei programmi pubblici, ma esiste una raccomandazione positiva forte nelle linee guida AIOM 2024 ("In soggetti fumatori o ex-fumatori che hanno fumato almeno 15 sigarette al giorno per più di 25 anni, oppure almeno 10 sigarette al giorno per più di 30 anni, oppure che hanno smesso di fumare meno di 10 anni prima, uno screening annuale mediante TC torace dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima scelta"). Negli ultimi anni è stato condotto R.I.S.P. (Rete Italiana Screening Polmonare), un programma multicentrico di diagnosi precoce del tumore al polmone con TAC torace, con l'obiettivo di reclutare 10.000 candidati ad alto rischio in 18 Centri italiani, in attesa che lo screening per il tumore del polmone in tali soggetti diventi parte dei programmi di prevenzione pubblica.

La strategia terapeutica nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato è profon-

damente cambiata negli ultimi anni, imponendo anche sostanziali novità dal punto di vista diagnostico, in quanto la caratterizzazione molecolare rappresenta una tappa essenziale per la definizione della miglior terapia per ciascun paziente. Sono ormai lontani i tempi in cui la chemioterapia rappresentava l'unica opzione disponibile, caratterizzata peraltro da un'efficacia limitata. Negli ultimi anni, le 2 importanti "rivoluzioni" terapeutiche a cui abbiamo assistito in oncologia medica (i farmaci a bersaglio molecolare prima, e l'immunoterapia poi) hanno conquistato un ruolo importante nel trattamento di questi pazienti. Alcuni farmaci a bersaglio molecolare (in primis gli inibitori dell'Epidermal Growth Factor Receptor [EGFR] e poi farmaci diretti contro una lista di altre alterazioni molecolari, in continuo allungamento) hanno dimostrato di essere superiori alla chemioterapia come trattamento di prima scelta, limitatamente ai casi in cui il tumore presenta quelle specifiche alterazioni molecolari. Nei prossimi anni, assisteremo plausibilmente alla prosecuzione della suddetta "rivoluzione" terapeutica, con la disponibilità di nuovi farmaci a bersaglio molecolare, che non solo aumenteranno le possibilità terapeutiche da usare in sequenza dopo il fallimento di quelli già oggi disponibili, ma che in alcuni casi consentiranno un trattamento "mirato" in presenza di alterazioni molecolari per le quali finora non erano disponibili farmaci target nella pratica clinica. Recentemente, ad esempio, sono stati ottenuti risultati incoraggianti (anche se francamente non paragonabili all'attività e all'efficacia dimostrata ad esempio dai farmaci anti-EGFR e anti-ALK) con farmaci diretti contro la mutazione G12C di KRAS, presente in una percentuale non piccola di casi di NSCLC, e fino a pochi anni fa considerata "non target" in quanto non esistevano farmaci attivi. Da segnalare come la ricerca faccia progressi anche per i casi caratterizzati dalle alterazioni molecolari che per prime in ordine cronologico hanno avuto trattamenti farmacologici mirati per la malattia avanzata (EGFR e ALK). Ad esempio, negli ultimi tempi sono stati presentati, per i casi con mutazione di EGFR, interessanti risultati con nuovi farmaci sia come alternativa di prima linea all'osimertinib, standard indiscusso degli ultimi anni, sia per i casi in progressione dopo osimertinib (anche se, come sempre, bisogna ricordare che l'evidenza scientifica non necessariamente corrisponde alla disponibilità immediata di nuove opzioni nella pratica clinica italiana). Lo stesso osimertinib ha prodotto, con la presentazione dello studio LAURA al congresso ASCO 2024, risultati molto importanti quando impiegato, dopo la chemioradioterapia, nei casi con mutazione di EGFR con malattia localmente avanzata non operabile: si tratta di un setting dove finora mancava questa dimostrazione di efficacia dell'approccio "target". I risultati ottenuti con il lorlatinib nei casi avanzati caratterizzati da positività di ALK (più della metà dei casi ha malattia ancora controllata a 5 anni dalla randomizzazione) fanno sembrare lontanissimo lo scenario di pochi anni fa, quando il crizotinib era stato giustamente salutato come un grande progresso rispetto alla chemioterapia.

L'immunoterapia, inizialmente affermata come trattamento efficace nei pazienti che già avevano fallito la chemioterapia, successivamente si è imposta nel trattamento di prima linea della malattia avanzata, sia come alternativa alla chemioterapia, nei casi caratterizzati da espressione elevata del marcatore PD-L1, sia in combinazione con la chemioterapia, nei casi caratterizzati da bassa o assente espressione di PD-L1. Attualmente, infatti, abbiamo a disposizione nella pratica clinica sia diversi farmaci immunoterapici (pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab) per l'impiego come agenti

singoli quando l'espressione di PD-L1 supera il 50%, sia diversi schemi di combinazione chemio-immunoterapica (come chemioterapia a base di platino + pembrolizumab oppure la combinazione di chemioterapia per soli 2 cicli + nivolumab + ipilimumab) negli altri casi.

Recentemente, alcuni farmaci innovativi (immunoterapia, nonché terapie a bersaglio, in particolare l'osimertinib nel caso della malattia con mutazione di EGFR e alectinib nel caso della malattia ALK+) hanno prodotto dati importanti anche nel trattamento degli stadi precoci, allo scopo di ridurre i rischi di recidiva di malattia e auspicabilmente aumentare le possibilità di guarigione. A giugno 2023 sono stati presentati all'ASCO e pubblicati i risultati di sopravvivenza globale dello studio ADAURA, in cui l'impiego di osimertinib adiuvante ha dimostrato, nei casi operati con mutazione di EGFR, non solo un importante prolungamento della sopravvivenza libera da malattia, ma anche un rilevante prolungamento dell'aspettativa di vita. Nei casi ALK+, nell'ambito dello studio ALINA, l'alectinib ha dimostrato, impiegato come alternativa alla chemioterapia adiuvante, un netto beneficio in sopravvivenza libera da malattia.

Oltre ai risultati di efficacia nel setting adiuvante (vale a dire dopo l'intervento chirurgico), l'immunoterapia sta producendo negli ultimi tempi numerosi risultati positivi quando impiegata nel setting neoadiuvante e perioperatorio. Finché l'unica terapia sistemica disponibile negli stadi precoci era la chemioterapia, la strategia neoadiuvante non aveva mai avuto grande diffusione nella pratica clinica (pur avendo dimostrato efficacia simile all'adiuvante in termini di miglioramento del rischio di recidiva e dell'aspettativa di vita). I risultati dell'immunoterapia in aggiunta alla chemioterapia come terapia sistemica preoperatoria sono assolutamente positivi: un incremento notevole delle possibilità di ottenere una risposta patologica completa, dall'importante significato prognostico, nonché un importante beneficio in termini di sopravvivenza libera da malattia e, come dimostrato al recente congresso ASCO 2025 con i risultati aggiornati dello studio che valutava l'impiego neoadiuvante di nivolumab, anche un beneficio in sopravvivenza globale. Tali risultati comportano una modifica della pratica clinica del trattamento degli stadi precoci, rendendo indispensabile la discussione collegiale dei casi al momento della diagnosi, prima dell'eventuale intervento chirurgico e sottolineando ancora una volta l'importanza della collaborazione multidisciplinare nella gestione di questi pazienti.

Un discorso a parte merita il SCLC, tumore caratterizzato da comportamento biologico e clinico estremamente aggressivo, anch'esso associato al fumo, come la maggior parte dei tumori non a piccole cellule. Per decenni, non si è registrato nessun progresso nel trattamento di questo tipo di tumore, essendo l'unica opzione farmacologica efficace la chemioterapia contenente platino. Del tutto recentemente, interessanti risultati sono stati ottenuti con l'aggiunta dell'immunoterapia alla chemioterapia contenente platino, sebbene sia ancora limitata la possibilità di ottenere un controllo duraturo di malattia. All'ASCO 2025 sono stati presentati importanti risultati ottenuti con la lurbinectedina come terapia di mantenimento in pazienti trattati in prima linea con la combinazione di chemioterapia e immunoterapia, nonché interessanti dati di efficacia del tarlatamab come terapia di seconda linea. Si tratta di progressi e segnali di speranza in un tumore tradizionalmente avaro di novità terapeutiche. L'anno prima, all'ASCO 2024, erano stati presentati importanti risultati con l'immunoterapia anche

nel SCLC in stadio limitato, in particolare con l'impiego di durvalumab dopo chemio-radioterapia concomitante: lo studio ADRIATIC ha dimostrato un beneficio con l'immunoterapico sia in termini di sopravvivenza libera da progressione che di sopravvivenza globale, rappresentando un ulteriore segnale di progresso in una patologia che, come noto, è stata tradizionalmente particolarmente avara di innovazioni. Il dato della sopravvivenza a 5 anni (16% negli uomini e 23% nelle donne), che colloca il tumore del polmone agli ultimi posti di questa sfortunata classifica, ci ricorda che, nonostante gli importanti progressi registrati negli ultimi anni, la strada da fare è ancora molto lunga e impegnativa, e la prevenzione rimane l'arma più importante.

## Melanomi

Paolo A. Ascierto

Professore Ordinario di Oncologia, Università degli Studi "Federico II" di Napoli – [paoloantonio.ascierto@unina.it](mailto:paoloantonio.ascierto@unina.it);  
Dipartimento Melanoma, Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative – Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione  
Pascale di Napoli – [p.ascierto@istitutotumori.na.it](mailto:p.ascierto@istitutotumori.na.it)

MELANOMI	
Incidenza	Nel 2024 sono state stimate circa 12.941 nuove diagnosi di melanoma della cute (uomini = 7.069; donne = 5.872)
Mortalità	Nel 2022 sono stati stimati 2.500 decessi per melanoma (uomini = 1.500; donne = 1.000)
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	88% negli uomini e 91% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	91% negli uomini e 93% nelle donne
Prevalenza	Sono 221.000 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di melanoma della cute (uomini = 104.700; donne = 116.300)

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

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

La chirurgia è sicuramente il trattamento di elezione per il melanoma negli stadi



iniziali di malattia. La biopsia del linfonodo sentinella è una tecnica chirurgica utilizzata al fine della stadiazione dei pazienti con diagnosi primitiva di melanoma  $>0,8$  mm di spessore secondo Breslow o in presenza di ulcerazione. Dopo la biopsia del linfonodo sentinella, in caso di positività, non risulta più necessaria la dissezione linfonodale. Da sottolineare che la dissezione linfonodale resta indicata nei casi di metastasi linfonodali clinicamente o strumentalmente evidenti.

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

L'EMA ha approvato l'uso della combinazione ipilimumab/nivolumab (11 maggio 2016) per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico). Questa approvazione è scaturita dai risultati ottenuti nello studio CheckMate 067, dove la combinazione ipilimumab/nivolumab ha mostrato una sopravvivenza melanoma-specifica a 10 anni del 52% dei pazienti trattati. Inoltre, recentemente sono stati riportati i risultati di uno studio di fase II con la combinazione di ipilimumab/nivolumab nei pazienti con metastasi cerebrali asintomatiche. In considerazione della percentuale di risposte intracraniche ottenute (57%), concordanti con eguale attività extracranica, e del 50% dei pazienti trattati ancora vivi a 5 anni, a livello internazionale si ritiene che la combinazione di ipilimumab/nivolumab, anche se in assenza di un confronto diretto, sia la prima opzione di trattamento per i pazienti con metastasi cerebrali asintomatiche. In Italia la combinazione ipilimumab/nivolumab è approvata per i casi con metastasi cerebrali asintomatiche o per i casi di melanoma non resecabile o metastatico con espressione del PD-L1  $<1\%$ . Recentemente sono stati riportati i dati dello studio RELATIVITY-047, nella prima linea dei pazienti con melanoma metastatico, che ha mostrato una superiorità in termini di PFS, ORR (tasso di risposta globale) e OS della combinazione di nivolumab + relatlimab (un anti-LAG-3) rispetto alla monoterapia con nivolumab. Tale combinazione è stata approvata da FDA, dall'EMA e recentemente anche dall'AIFA. Sia EMA che AIFA (Determina AIFA nella GU n. 220 del 19/09/2024) hanno approvato il trattamento solo per i pazienti con espressione del PD-L1  $<1\%$ . Il trattamento adiuvante del melanoma è contemplato nei casi ad alto ri-

schio di recidiva, ovvero in presenza di una lesione primitiva molto spessa o ulcerata (stadio IIB-IIC) o in caso di positività metastatica dei linfonodi (stadio III) o IV resecato (IV NED). L'interferone è oramai non più considerato un trattamento adiuvante utile. Recentemente sono stati riportati dati positivi in due studi di fase III: uno è il Keynote-716 e l'altro il Checkmate 76K, entrambi nel trattamento adiuvante degli stadi IIB-C rispettivamente con pembrolizumab e nivolumab in confronto a placebo. Tale trattamento è stato approvato da FDA, EMA ed AIFA sia per il nivolumab (Determina AIFA nella GU n. 69 del 24/03/2025) che per il pembrolizumab (Determina AIFA nella GU n.166 del 18/07/2023). Invece, in considerazione dei risultati positivi ottenuti negli studi di fase III, il trattamento con dabrafenib/trametinib nei pazienti BRAF mutati, oppure nivolumab o pembrolizumab indipendentemente dallo status mutazionale, rappresenta lo standard di trattamento nei pazienti con stadio III o IV resecato (in quest'ultimo caso trova indicazione il solo nivolumab).

Da segnalare i risultati di uno studio di fase II randomizzato, lo SWOG1801, che ha paragonato il trattamento neoadiuvante (con 3 cicli di pembrolizumab prima della chirurgia e successivo trattamento adiuvante sempre con pembrolizumab con ulteriori 15 cicli) al classico trattamento adiuvante (chirurgia + 18 cicli di pembrolizumab). Lo studio ha evidenziato una netta superiorità del trattamento neoadiuvante in termini di sopravvivenza libera da eventi (EFS). In Italia attualmente, per i pazienti con melanoma resecabile e clinicamente e/o radiologicamente rilevabile (stadi IIIB, IIIC e IIID), è possibile utilizzare il trattamento neoadiuvante e a seguire adiuvante (per durata complessiva di un anno di terapia) con pembrolizumab, ai sensi della legge n. 648/1996 (Determina AIFA nella GU n.15 del 20/01/2025).

I risultati dello studio di fase III randomizzato NADINA, che ha confrontato nivolumab e ipilimumab in fase neoadiuvante seguiti da trattamento adiuvante definito sulla base della risposta con intervento chirurgico e successivo trattamento adiuvante, hanno evidenziato allo stesso modo una netta superiorità del trattamento neoadiuvante in EFS. Pertanto, questa procedura potrebbe diventare uno standard di trattamento. Al momento non è rimborsato dall'EMA, mentre in Italia la Commissione-Scientifico Economica dell'AIFA ha approvato lo schema NADINA come terapia neoadiuvante ai sensi della legge n. 648/1996. Siamo in attesa della pubblicazione della determina in Gazzetta Ufficiale. Il ruolo della chemioterapia è stato stravolto dall'avvento di questi nuovi farmaci. Infatti, al momento la chemioterapia trova indicazione nei casi in cui l'immunoterapia e la target therapy sono risultate inefficaci.

Nei melanomi oculari non sono presenti le classiche mutazioni in BRAF e NRAS, ma altre mutazioni tipiche dei geni GNAQ e GNA11 (per le quali al momento non esiste nessun trattamento specifico). In qualche caso è stata riscontrata la mutazione di cKIT. Recentemente uno studio di fase 3, che ha paragonato il trattamento con tebentafusp alla miglior scelta dell'investigatore (dacarbazina/ipilimumab/ pembrolizumab), ha evidenziato una netta superiorità in termini di sopravvivenza di tebentafusp con una riduzione del rischio di morte del 49%. Tebentafusp è una proteina bispecifica costituita dal recettore solubile delle cellule T specifico per la gp100 fusa con il dominio immunoeffettore anti-CD3. Da sottolineare che il tebentafusp non è un trattamento per tutti i pazienti ma solo per coloro che esprimono l'HLA-A\*0201. Pertanto, per questa categoria di pazienti, il tebentafusp rappresenta la prima opzione terapeutica.

Tebentafusp è stato approvato da FDA, EMA ed AIFA. Per tutti gli altri pazienti che non hanno l'HLA-A\*0201, il trattamento di prima linea raccomandato è con anti-PD-1 (nivolumab e pembrolizumab) e in seconda linea con ipilimumab. Anche in questo caso la chemioterapia (fotemustina, dacarbazina) può essere utilizzata in caso di fallimento dell'immunoterapia.

## Mesoteliomi

Paolo Bironzo<sup>1</sup>, Federica Grosso<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino – [paolo.bironzo@unito.it](mailto:paolo.bironzo@unito.it)

<sup>2</sup>SSD Mesotelioma, Melanoma e Tumori Rari, AOU Alessandria – [federica.grosso@ospedale.al.it](mailto:federica.grosso@ospedale.al.it)

MESOTELIOMI	
Incidenza	Nel 2024 sono state stimate circa 1.779 nuove diagnosi (uomini = 1.328; donne = 451), pari a quasi l'1% e lo 0,3% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente
Mortalità	Nel 2022 sono stati stimati 1.800 decessi per mesotelioma (uomini = 1.300; donne = 500)
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	11% uomini e 14% donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	Stime non sono disponibili
Prevalenza	Sono 5.500 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di mesotelioma (uomini = 4.400; donne = 1.100)

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

A causa della latenza tra esposizione ad asbesto e sviluppo della malattia, nonostante l'utilizzo di tale minerale sia bandito in Italia da oltre 30 anni, non si è ancora registrata una riduzione dell'incidenza di mesoteliomi nel nostro Paese e stanno emergendo nuove modalità di esposizione, soprattutto nel sesso femminile. Il sintomo di esordio più frequente è la dispnea. Il gold standard diagnostico è rappresentato dalle biopsie pleuriche effettuate per mezzo di toracosopia video-assistita (VATS). Solo in caso di controindicazione alla VATS può essere effettuata una biopsia percutanea, e in casi selezionati in cui la conferma diagnostica è più una esigenza medico-legale che clinica, può basarsi su esame citologico su liquido pleurico effettuata da un patologo esperto. L'istologia più frequente è quella epitelioide (70-85% dei casi), mentre quelle

sarcomatoide e bifasica (o non-epitelioide), più aggressive, sono più rare. La classificazione OMS identifica oltre al mesotelioma diffuso anche il mesotelioma localizzato, neoplasia maligna che si presenta come massa singola senza evidenza clinica o istologica di diffusione sulla sierosa. Nella classificazione del 2021 è inoltre stata introdotta l'entità mesotelioma in situ, definito come proliferazione pre-invasiva, a singolo strato, di cellule mesoteliali neoplastiche.

Il trattamento standard del mesotelioma pleurico epitelioide è rappresentato dalla chemioterapia con un derivato del platino in associazione a pemetrexed. Da settembre 2022, la combinazione di ipilimumab (inibitore di CTLA-4) e nivolumab (inibitore di PD-1) è diventata il trattamento standard per le istologie non-epitelioide, sulla base dei dati di uno studio randomizzato di fase 3 che ne ha dimostrato la superiorità rispetto alla chemioterapia di I linea, specie in tali istologie. La chirurgia ha un ruolo quasi sempre palliativo (es. pleurodesi). Un recente studio di fase 3 (MARS-2) non ha mostrato un vantaggio in sopravvivenza della chirurgia (pleurectomia/decorticazione) dopo 2 cicli di chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia in pazienti con mesotelioma pleurico potenzialmente resecabile. Attualmente la chirurgia può essere proposta in casi selezionati e nell'ambito di programmi multimodali di trattamento che comprendano anche chemioterapia (con o senza radioterapia) solo in Centri con elevata esperienza di gestione multidisciplinare della patologia. Il trattamento di seconda linea può avvalersi di chemioterapia (gemcitabina o vinorelbina, rechallenge con schemi basati su pemetrexed). Uno studio di fase 2 ha dimostrato un incremento di sopravvivenza dall'aggiunta di ramucirumab (anticorpo monoclonale diretto contro il vascular endothelial growth factor receptor) a gemcitabina rispetto alla sola gemcitabina in seconda linea. La Gazzetta Ufficiale (GU) 23-09-2024 di AIFA ha incluso ramucirumab nell'elenco istituito ai sensi della legge 648/1996 in combinazione con gemcitabina per il trattamento di seconda linea nei pazienti con mesotelioma in progressione a un trattamento di prima linea con derivati del platino. Per le altre indicazioni rimane attivo un programma di uso nominale. Per quanto concerne l'immunoterapia in pazienti già trattati con chemioterapia, dopo il fallimento di uno studio di fase 3 randomizzato che confrontava il pembrolizumab (inibitore di PD-1) rispetto alla chemioterapia standard, uno studio randomizzato di fase 3 ha dimostrato un incremento di sopravvivenza globale e PFS con nivolumab rispetto a placebo in pazienti pretrattati (più del 50% almeno 2 linee). La Gazzetta Ufficiale (GU) 20-01-2025 di AIFA ha incluso nivolumab nell'elenco istituito ai sensi della legge 648/1996 per il trattamento di pazienti affetti da mesotelioma pleurico o peritoneale ad istologia epitelioide precedentemente trattati con chemioterapia.

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

## Sarcomi dei tessuti molli

Alessandro Comandone<sup>1</sup>, Antonella Boglione<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SC Oncologia, ASL Città di Torino – [alessandro.comandone@aslcittaditorino.it](mailto:alessandro.comandone@aslcittaditorino.it)

<sup>2</sup>SC Oncologia, ASL Città di Torino – [antonella.boglione@aslcittaditorino.it](mailto:antonella.boglione@aslcittaditorino.it)

SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI	
<b>Incidenza</b>	Nel 2024 sono state stimate circa 2.230 nuove diagnosi (uomini = 1.289; donne = 941)
<b>Mortalità</b>	Stime non disponibili
<b>Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi</b>	Dati 2020: 64% sia negli uomini che nelle donne
<b>Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi</b>	Stime non disponibili
<b>Prevalenza</b>	Sono 28.800 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di sarcoma (uomini = 17.000; donne = 11.800)

I sarcomi dei tessuti molli (STM) sono tumori rari con un'incidenza di circa 5 casi/100.000 abitanti/anno e rappresentano l'1% dei tumori dell'adulto. In Italia nel 2020 sono state stimate circa 2.300 nuove diagnosi (1.400 tra gli uomini e 900 nelle donne). La sopravvivenza a 5 anni, comprendente tutti gli stadi di malattia, è del 64%. In Italia sono 28.800 le persone che vivono dopo aver manifestato un STM (17.000 uomini e 11.800 donne). Sono tumori distribuiti lungo tutto l'arco della vita, ma si riconoscono tre picchi principali: età infantile con istotipi pediatrici specifici, età giovane adulta (18-30 anni) e età anziana (>65 anni).

Anche anatomicamente sono ubiquitari, ma sono più frequenti nei distretti corporei con maggiore componente di tessuti mesenchimali: arti e cingoli (18% arti superiori, 46% arti inferiori), retroperitoneo (13%) e visceri (15%), tronco superficiale (8%), distretto ORL (5%). Tra i sarcomi viscerali un capitolo a parte è rappresentato dai sarcomi uterini che rappresentano circa il 5% dei tumori uterini e l'1-3% dei tumori del tratto genitale femminile, suddivisi in leiomiomasarcoma, sarcoma dello stroma endometriale, sarcoma indifferenziato e adenosarcoma. Il carcinosarcoma dell'utero è considerato un tumore epiteliale e classificato come carcinoma endometriale e non più tra i tumori mesenchimali. I sottotipi istologici dei STM sono più di 80 (WHO 2020), identificati ancora oggi sulla base della presunta origine tessutale. Gli istotipi più comuni sono il leiomiomasarcoma, i liposarcomi, e il sarcoma pleiomorfo indifferenziato. L'integrazione tra diagnosi morfologica, immunoistochimica e molecolare riveste sempre maggiore importanza per il ruolo cruciale della diagnosi patologica nell'identificare la migliore terapia. Resta altrettanto fondamentale la definizione del grado della neoplasia (grading) che permette di distinguere i sarcomi in basso, intermedio e alto grado. Purtroppo, la discrepanza nella diagnosi tra differenti anatomopatologi può raggiungere il 20-30%. Questo fatto evidenzia l'importanza di creare dei Centri di riferimento per la diagnosi e la revisione dei preparati istologici.

Pochi sono i fattori di rischio identificati nella patogenesi dei sarcomi: cause gene-

tiche (sindrome di Li-Fraumeni, Neurofibromatosi, FAP), cause fisiche (radiazioni X), chimiche (diossina, cloruro di vinile, diserbanti), virali (HBV e HHV8 nel sarcoma di Kaposi). Assolutamente ancora insoluto è il rapporto tra trauma, infiammazione cronica e sarcomi.

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

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

Non esistono screening efficaci per i STM: per la rarità della patologia, per la mancanza di un esame specifico e sensibile su tutte le aree anatomiche, facilmente proponibile e accettabile dalla popolazione. Molta importanza ha invece la diagnosi precoce di masse dei tessuti molli per cui sono necessarie campagne di sensibilizzazione per la popolazione e i Medici di Medicina Generale.

I pazienti con STM vanno indirizzati a Centri di riferimento per un dimostrato migliore risultato nella diagnosi, nel controllo locale della malattia e come esito finale sulla sopravvivenza.

Il PSDTA dei sarcomi dei tessuti molli comprende l'anamnesi, l'esame obiettivo e la visita clinica. L'esame strumentale di prima istanza è l'ecografia della massa dei tessuti molli per identificare le dimensioni, la vascolarizzazione della massa e la sede superficiale o profonda. Nei STM degli arti e dei cingoli può essere utile la radiografia standard del segmento osseo adiacente per valutarne l'eventuale coinvolgimento. Il successivo approfondimento diagnostico comprende la RM della regione anatomica che include la massa; la biopsia (con ago tranciante o incisionale) e il conseguente esame istologico; in caso di diagnosi di sarcoma la TAC torace e addome completa la stadiazione per escludere metastasi. La PET-TC può essere utile nei sarcomi dei tessuti molli, specialmente per definire lo stadio della malattia e la presenza di metastasi, ma è un esame di secondo livello da praticare dopo la TC e la RM. L'esame istologico si avvale dell'esame morfologico, dell'immunoistochimica e della biologia molecolare. Gli esami molecolari aggiungono precisione alla diagnosi, ma non sostituiscono la diagnosi morfologica. In alcuni rari casi, ad esempio nei sarcomi NTRK positivi (0,4%), permettono l'accesso alla terapia agnostica con inibitori di TRK.

Ottenuta diagnosi di STM il caso va discusso in team multidisciplinare in Centri di riferimento. Il team comprende radiologo, chirurgo, ortopedico, anatomopatologo, oncologo, radioterapista.

L'atto terapeutico fondamentale è l'exeresi chirurgica a margini ampi o radicali. Un intervento intralesionale va radicalizzato. Un intervento marginale dovrebbe essere radicalizzato a meno che non comporti interventi mutilanti o molto invalidanti.

Nelle forme ad alto grado è prevista la radioterapia adiuvante. La dose postoperatoria è di 55 Gy. La chemioterapia adiuvante è un'opzione che va considerata nei casi ad alto rischio di ricaduta, in persone in buone condizioni generali e offre un vantaggio del 5% sulla sopravvivenza globale e del 10% sulla sopravvivenza libera da malattia.

Una delle maggiori difficoltà nel definire l'efficacia della terapia adiuvante dei STM è la eterogeneità dei tipi istologici, la sede della neoplasia operata e il grading. Inoltre, molti degli studi sono limitati dal piccolo numero di pazienti inseriti a causa della rarità della patologia.

Terapia neoadiuvante: chemio e radioterapia possono essere offerte prima dell'intervento per permettere una chirurgia conservativa. Gli studi pubblicati confermano una migliore operabilità del STM dopo trattamento preoperatorio. I benefici sulla sopravvivenza si evidenziano nei pazienti ad alto rischio di ricaduta e sono paragonabili a quelli della chemioterapia adiuvante. Non vi sono dimostrazioni di efficacia certa della chemioradioterapia neoadiuvante nei sarcomi del retroperitoneo e dell'utero. In queste forme vi sono altrettante poche evidenze di efficacia della chemioterapia adiuvante. Non va invece proposta la radioterapia postoperatoria nei sarcomi del retroperitoneo perché a scarsi benefici sulla prevenzione della recidiva si associano molti effetti collaterali sugli organi sani.

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

Malattia metastatica: nel 50% dei casi la malattia si presenta in stadio IV in prima diagnosi o diventa metastatica dopo l'intervento chirurgico sulla neoplasia. Il polmone è la sede principale di ricaduta. Nei sarcomi uterini e retroperitoneali temibile è la recidiva locale o la diffusione nella cavità addominale. Se operabili radicalmente le metastasi polmonari vanno rimosse chirurgicamente. Parimenti, se vi è possibilità di radicalizzazione, le recidive di sarcoma sia negli arti o nei cingoli o nella cavità addominale vanno affrontate chirurgicamente. In caso di malattia non operabile o extrapolmonare si interviene con la terapia medica.

La polichemioterapia permette un più alto numero di risposte obiettive, ma non migliora il tempo alla progressione che si attesta sui 4 mesi. I farmaci attivi sono antracicline, ifosfamide, dacarbazina, trabectedina, gemcitabina, eribulina e unico farmaco a target molecolare il pazopanib. Solo in alcuni istotipi come il sarcoma alveolare delle parti molli e l'angiosarcoma vi sono evidenze di attività di farmaci ad azione immunologica come i check point inibitori, tuttavia, in Italia, nessuno di questi farmaci è rimborsabile dal SSN. La terapia di supporto concomitante alla chemioterapia va sempre considerata per ridurre gli effetti collaterali della terapia e migliorare la qualità di vita. La sopravvivenza mediana con malattia metastatica è di circa 12,8–14,3 mesi e il trattamento è gravato da tossicità correlate.

Nell'ultimo decennio si è studiata la possibilità di una terapia basata sull'istotipo, partendo dall'evidenza che alcune forme di sarcoma sono più sensibili ai farmaci rispetto ad altre.

Alcuni esempi sono: paclitaxel e gemcitabina negli angiosarcomi, trabectedina nel liposarcoma mixoide, dacarbazina nel tumore fibroso solitario e nel leiomiomasarcoma, ifosfamide nel sinovialsarcoma e nel liposarcoma dedifferenziato. Alcune forme istologiche si giovano di linee di terapie successive alla prima ma con risultati sempre limitati nel tempo.



Tra i farmaci a bersaglio molecolare approvati per il trattamento dei STM ricordiamo: imatinib nel DFSP, pazopanib, nelle forme avanzate e pretrattate di STM non adipocitici, nirogacestat nei desmoidi in seconda linea e successive, TRK inibitori nelle forme NTRK mutate ( 0,4% dei STM).

L'immunoterapia nel trattamento dei STM continua invece ad essere oggetto di studio. Circa il 50% dei STM esprime PDL1 o sono PD1+ ma le risposte sono sporadiche in UPS, liposarcomi dedifferenziati trattati con pembrolizumab e in sarcomi alveolari delle parti molli trattati con atezolizumab.

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

## Mammella

Stefania Gori<sup>1</sup>, Federica Miglietta<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Oncologia Medica 2 – IRCCS IOV Padova; Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche, Università di Padova – federica.miglietta@unipd.it

MAMMELLA	
Incidenza	Nel 2024 sono state stimate circa 53.686 nuove diagnosi (uomini = 621; donne = 53.065)
Mortalità	Nel 2022 sono stati stimati 15.500 decessi
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	88%
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	91%
Prevalenza	Sono 925.000 le donne viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore della mammella

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

### Malattia in stadio iniziale

Il trattamento locoregionale standard delle forme iniziali è costituito da chirurgia conservativa+RT o mastectomia±RT. La terapia sistemica adiuvante (endocrinoterapia, chemioterapia, terapia a bersaglio molecolare, in base al sottogruppo fenotipico) viene proposta vista la significativa riduzione del rischio di recidiva e di morte ad esso associata, valutando nel singolo paziente il rischio di ripresa della malattia (in base allo stadio, alle caratteristiche biologiche del tumore), l'entità del beneficio prevedibile



rispetto ad eventuali tossicità della terapia, preferenze del paziente, presenza di comorbidità e aspettativa di vita. In pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2- a rischio intermedio di recidiva sono oggi prescrivibili e rimborsati i classificatori prognostici genomici (e.s. Oncotype Dx®, Mammaprint), che rappresentano un ulteriore strumento decisionale nei casi in cui non è chiara l'effettiva utilità dell'aggiunta della chemioterapia adiuvante al trattamento endocrino.

Inoltre, in pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2- operato, ad alto rischio di recidiva (in base ai criteri degli studi MonarchE e Natalee) sono oggi disponibili inibitori di CDK 4/6 (abemaciclib x 2 anni – rimborsato dal SSN – oppure ribociclib x 3 anni – in attesa di rimborso da parte del SSN – in associazione a endocrinoterapia adiuvante (+ soppressione ovarica in donne in stato pre o peri-menopausale). In pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo, operato, ad alto rischio di recidiva (linfonodi ascellari positivi), è oggi disponibile, in associazione a chemioterapia adiuvante+trastuzumab, l'anticorpo monoclonale anti-HER2 pertuzumab.

La terapia sistemica neoadiuvante trova oggi indicazione, come trattamento iniziale (prima della chirurgia), nelle forme localmente avanzate inoperabili, nel carcinoma infiammatorio (per rendere il tumore operabile), nelle forme resecabili ma candidate a mastectomia (al fine di aumentare le possibilità di chirurgia conservativa) o nel carcinoma mammario operabile ad alto rischio di recidiva, anche in relazione alla possibilità di calibrare, in alcuni casi, il trattamento post-operatorio sulla base della presenza di malattia residua dopo trattamento neoadiuvante. Infatti, in pazienti che non hanno raggiunto la pCR sono ad oggi disponibili diverse strategie terapeutiche post-operatorie (capecitabina nella malattia triplo-negativa; TDM1 nella malattia HER2-positiva; olaparib in pazienti con carcinoma mammario HER2- e con mutazione germinale di BRCA1/2, secondo i criteri dello studio OlympiA). In pazienti con carcinoma triplo-negativo localmente avanzato, infiammatorio o in stadio iniziale ad alto rischio di recidiva, è oggi disponibile e rimborsato pembrolizumab (inibitore del checkpoint immunitario PD1) in associazione a chemioterapia neoadiuvante e successivamente proseguito come singolo agente nel setting post-operatorio.

In pazienti con carcinoma mammario HER2+ localmente avanzato, infiammatorio o operabile ad alto rischio di recidiva, è possibile associare, nel setting neoadiuvante, pertuzumab a chemioterapia + trastuzumab, proseguendo il doppio blocco anti-HER2 nel setting post-operatorio in caso di raggiungimento di pCR e positività linfonodale alla diagnosi. Tale opzione è autorizzata da AIFA e rimborsata in Italia da parte del SSN.

Infine, per pazienti con mutazione germinale dei geni BRCA1/2 e carcinoma mammario HER2-negativo ad alto rischio di recidiva è ad oggi disponibile e rimborsato dal SSN nel setting post-operatorio l'agente inibitore di PARP, olaparib.

### Malattia metastatica

La maggior parte dei pazienti oggi vivi in Italia con carcinoma mammario metastatico (circa 55.000) ha presentato una ripresa di malattia dopo un trattamento per una forma iniziale di neoplasia mammaria (solo il 6-7% delle neoplasie mammarie esordisce in stadio IV de-novo). I progressi diagnostico-terapeutici, la disponibilità di nuovi farmaci antitumorali, le migliori terapie di supporto e la migliore integrazione

delle terapie sistemiche con le terapie locali hanno determinato un aumento della sopravvivenza globale. La scelta del trattamento sistemico si fonda sulla valutazione dei parametri biologici e patologici del tumore, dello stato psico-fisico del paziente e dei trattamenti già ricevuti in fase neoadiuvante o adiuvante.

Nei tumori HER2-positivi, il doppio blocco anti-HER2 (trastuzumab e pertuzumab) + taxano rappresenta la 1a linea standard.

Il trattamento di seconda linea standard è rappresentato da trastuzumab-deruxtecán (T-DXd, in relazione al vantaggio in termini di PFS e OS dimostrato nei confronti di TDM-1). Il T-DXd è rimborsato in Italia dal SSN dopo uno o più precedenti regimi a base di terapia anti-HER2 per il setting metastatico o con progressione durante un trattamento neoadiuvante/adiuvante o entro 6 mesi dalla sua interruzione. Ulteriori opzioni di terapia sono rappresentate dal T-DM1 e da tucatinib in associazione a trastuzumab + capecitabina. Tucatinib (+ trastuzumab + capecitabina) è autorizzato da AIFA e rimborsato in Italia dal SSN per pazienti con carcinoma mammario HER2+ metastatico o localmente avanzato non resecabile che abbiano ricevuto almeno 2 precedenti regimi di trattamento anti-HER2.

Nella malattia HR+/HER2-, l'aggiunta degli inibitori di CDK4/6 all'ormonoterapia ha dimostrato un miglioramento significativo della PFS e, in alcuni casi, della OS, rispetto alla sola ormonoterapia sia in pazienti con malattia endocrino-sensibile sia in coloro con malattia endocrino-resistente. A progressione, sono disponibili in Italia:

- elacestrant, un SERD orale (degradatore selettivo del recettore degli estrogeni) in pazienti con mutazione di ESR1, in relazione alla superiorità in PFS rispetto all'endocrinoterapia standard; tale opzione è autorizzata da AIFA e rimborsata in Italia da parte del SSN;
- capivasertib in associazione a fulvestrant nei tumori con alterazioni della via PI3KCA/AKT/PTEN; tale opzione è attualmente disponibile in Cnn-classe C non negoziata;
- talazoparib, un inibitore di PARP (rimborsato dal SSN), in pazienti con gBRCA1/2mut; talazoparib ha dimostrato di aumentare la PFS rispetto a chemioterapia.

In pazienti che non rispondano più alla terapia ormonale (esaurimento delle strategie endocrine o limitato beneficio atteso dalle stesse), un trattamento a base di chemioterapia rappresenta il gold standard. Nell'ambito del carcinoma mammario HR+/HER2- pretrattato con chemioterapia, sono disponibili 2 anticorpi-farmaco coniugati (ADC):

- trastuzumab-deruxtecán è autorizzato da AIFA e rimborsato dal SSN in pazienti con tumore HER2-low pretrattati con 1 o 2 linee di chemioterapia (o recidiva della malattia durante o entro 6 mesi dal completamento della chemioterapia adiuvante) e almeno 1 linea di ormonoterapia per la malattia avanzata;
- sacituzumab govitecan è autorizzato da AIFA e rimborsato dal SSN in pazienti che abbiano ricevuto in precedenza terapia endocrina e almeno 2 linee di chemioterapia nel contesto avanzato e che presentano metastasi viscerali.

In pazienti con neoplasie triplo-negative metastatiche, la 1a linea è rappresentata da immunoterapia (atezolizumab oppure pembrolizumab, entrambi rimborsati dal SSN)

+ chemioterapia in caso di positività per PDL-1. Un'ulteriore opzione terapeutica è rappresentata da sacituzumab govitecan, attualmente autorizzato da AIFA e rimborsato dal SSN dopo due linee di terapia sistemica, almeno una delle quali per malattia avanzata.

Trastuzumab-deruxtecan è autorizzato da AIFA e rimborsato dal SSN in pazienti con tumore HER2-low pretrattati con 1 o 2 linee di chemioterapia (o recidiva della malattia durante o entro 6 mesi dal completamento della chemioterapia adiuvante).

In pazienti portatori di mutazione gBRCA1 e/o BRCA2mut, pretrattati con antraciline e taxani (in qualsiasi setting), sono prescrivibili e rimborsati dal SSN due inibitori di PARP, olaparib e talazoparib, che hanno dimostrato di aumentare la PFS rispetto a chemioterapia.

## Cervice uterina

Domenica Lorusso

Professore Ordinario, Humanitas University di Rozzano [MI] - Direttore Unità Operativa di Ginecologia Oncologica, Humanitas San Pio X, Milano - [domenica.lorusso@hunimed.eu](mailto:domenica.lorusso@hunimed.eu)

CERVICE UTERINA	
<b>Incidenza</b>	Nel 2024 sono stimate circa 2.382 nuove diagnosi (1,3% di tutti i tumori incidenti nelle donne). Questa neoplasia è più frequente nella fascia giovanile (4% dei casi, quinta neoplasia più frequente)
<b>Mortalità</b>	Nel 2022 sono state stimate 2.500 morti complessive per tutti i tumori dell'utero
<b>Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi</b>	68%
<b>Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi</b>	75%
<b>Prevalenza*</b>	Sono 49.800 le donne viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore della cervice uterina

Il carcinoma della cervice uterina ha come fattore eziologico l'infezione persistente da Papilloma virus (HPV), a trasmissione sessuale, e i fattori di rischio riguardano fondamentalmente tutte le condizioni che favoriscono l'infezione, quali il basso livello socioeconomico (con scarso accesso alla prevenzione primaria e secondaria), il numero di partner, la giovane età di inizio dell'attività sessuale e la parità. Per quanto riguarda l'istologia, il tumore squamoso è il più diffuso (oltre i due terzi dei casi) mentre l'adenocarcinoma rappresenta il 10-15% delle diagnosi.

La diagnosi precoce rappresenta un'arma importante nella prevenzione: la diffusione dei programmi di screening con il Pap-test a partire dagli anni '70 e dell'HPV DNA test più recentemente hanno rappresentato i principali strumenti di riduzione dell'incidenza e mortalità per tale neoplasia. La lunga fase preclinica della malattia e la possibilità di diagnosticare e asportare sotto guida colposcopica le lesioni precan-

cerose (displasia severa H-SIL) costituiscono i punti di forza di questo programma di prevenzione secondaria. È importante, però, sottolineare che per questo tumore esiste una prevenzione primaria rappresentata dalla vaccinazione anti HPV offerta gratuitamente a uomini e donne dai 12 ai 26 anni, ma con dati di efficacia anche in donne fino a 45 anni di età e in chi ha già ricevuto trattamenti per lesioni pre-neoplastiche della cervice uterina.

Il trattamento degli stadi precoci di malattia (tumori sotto i 4 cm confinati alla cervice) consiste nella sola chirurgia, mentre quelli localmente avanzati necessitano di un approccio integrato di radiochemioterapia concomitante esclusiva con l'utilizzo di regimi a base di platino, seguita da brachiterapia.

In tumori microinvasivi (stadio IA1) o in tumori invasivi <2 cm, se le pazienti sono fortemente motivate a conservare la fertilità e disposte a sottoporsi a stretti programmi di follow-up, l'approccio conservativo con trachelectomia o conizzazione è perseguibile in Centri specializzati. L'accertamento dello stato linfonodale con linfadenectomia pelvica ed eventualmente paraortica va effettuato a partire dallo stadio IA2 quando c'è coinvolgimento degli spazi linfovaskolari. Diverse evidenze, prospettiche e retrospettive, suggeriscono che l'approccio laparoscopico si associ a un rischio significativamente più elevato di recidiva (sopravvivenza libera da progressione a 3 anni 91 vs 97%) e di morte (sopravvivenza a 3 anni 94 vs 99%) per cui ad oggi la laparotomia è la tecnica chirurgica di scelta nel trattamento del tumore della cervice. La chemioterapia neoadiuvante seguita da isterectomia radicale e linfadenectomia non può considerarsi uno standard di cura nella malattia localmente avanzata dopo la pubblicazione di 2 studi randomizzati che hanno confrontato questa strategia alla radiochemioterapia esclusiva senza evidenziarne un vantaggio in PFS o in OS. L'aggiunta della chemioterapia sistemica alla radiochemioterapia concomitante non ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza. Uno studio recente, KEYNOTE-A18, ha riportato invece un aumento significativo della PFS e OS nei carcinomi della cervice uterina localmente avanzati ad alto rischio quando pembrolizumab è combinato alla radiochemioterapia concomitante in un setting curativo e somministrato in mantenimento dopo il trattamento radiante, facendo di questa combinazione il nuovo standard di cura già approvato da EMA. L'eviscerazione chirurgica è il trattamento di scelta in caso di recidiva o persistenza di malattia pelvica centrale dopo la radiochemioterapia convenzionale.

Nella malattia metastatica (stadio IVB) o nella recidiva non suscettibile di chirurgia eviscerativa, l'approccio terapeutico è di sola palliazione con chemioterapia sistemica con platino e taxani. L'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia con cisplatino e paclitaxel o paclitaxel e topotecan si traduce in un aumento di circa 3 mesi della PFS (5,9 vs 8,2 mesi; HR 0,67) e di 4 mesi della OS (13,3 vs 17 mesi; HR 0,71) rispetto alla sola chemioterapia. Lo studio KEYNOTE-826 ha recentemente dimostrato che l'aggiunta dell'anticorpo anti PD-1 pembrolizumab alla chemioterapia con platino e paclitaxel +/- bevacizumab si traduce in un aumento significativo della PFS (8,2 vs 10,4 mesi; HR 0,62) e dell'OS (16,5 vs 28,6 mesi; HR 0,6) nelle pazienti con PD-L1 CPS score  $\geq 1$  ed è pertanto da ritenersi il nuovo standard di cura.

Al fallimento della terapia di prima linea a base di platino le risposte alla chemioterapia con qualsiasi farmaco si scelga sono inferiori al 10% e la mediana di OS circa 8 mesi. Lo studio EMPOWER cervical-1 ha dimostrato che l'anticorpo anti PD-1 cemi-

plimab aumenta significativamente la OS da 8,5 vs 11,7 mesi (HR 0,62) nelle pazienti con carcinoma della cervice avanzato e metastatico che hanno fallito una precedente linea di terapia a base di platino e che siano immunonaive, indipendentemente dall'espressione del PDL1. Cemiplimab è stato approvato dall'AIFA per il trattamento del carcinoma della cervice uterina recidivante o metastatico, in monoterapia, per i pazienti con espressione di PD-L1  $\geq 1\%$  e con progressione della malattia dopo chemioterapia a base di platino, ed è pertanto da considerarsi il nuovo standard di cura in questo setting. Uno studio recente ha riportato un vantaggio mediano di 2 mesi in OS per un anticorpo-farmaco coniugato (ADC) tisotumab vedotin rispetto alla chemioterapia di seconda o terza linea in pazienti con carcinoma della cervice uterina che avevano fallito un precedente platino; le tossicità del farmaco (sanguinamento, neurotossicità e tossicità oculare) richiedono una adeguata learning curve per la loro gestione. L'EMA ha approvato recentemente il trattamento con tisotumab vedotin in questo gruppo di pazienti.

Infine il trastuzumab deruxtecan, un altro ADC, rappresenta una **nuova opzione terapeutica promettente** per pazienti con carcinoma della cervice HER2-positivo, soprattutto in **stadio avanzato o refrattario ad altri trattamenti**. Sono in corso ulteriori studi per confermarne l'efficacia e definirne l'impiego ottimale.

## Utero (corpo)

Domenica Lorusso

Professore Ordinario, Humanitas University di Rozzano (MI) - Direttore Unità Operativa di Ginecologia Oncologica, Humanitas San Pio X, Milano - [domenica.lorusso@hunimed.eu](mailto:domenica.lorusso@hunimed.eu)

ENDOMETRIO	
Incidenza	Nel 2024 sono stati stimati 8.652 nuovi casi (il 5,5% di tutti i tumori femminili; terza neoplasia più frequente nelle donne nella fascia di età 50-69 anni)
Mortalità	Nel 2022 sono stati stimati 2.500 decessi complessivi per i tumori dell'utero
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	79%
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	86%
Prevalenza	Sono 133.300 le donne che vivono in Italia dopo una diagnosi di tumore del corpo dell'utero

Il carcinoma dell'endometrio è tra i più frequenti tumori femminili e l'unica tra le neoplasie ginecologiche con incidenza e mortalità in aumento. I principali fattori di rischio sono rappresentati da nulliparità, menopausa tardiva, obesità, diabete, ipertensione, terapia ormonale sostitutiva a base di estrogeni non adeguatamente controbalanciata dal progestinico, pregressa radioterapia pelvica o pregresso uso di tamoxifene.

Il sintomo d'esordio della malattia è rappresentato dal sanguinamento uterino anormale. La precocità del sintomo fa in modo che l'80% dei tumori endometriali sia diagnosticato quando la lesione è ancora confinata all'utero. L'esame ecografico transvaginale consente lo studio della rima endometriale ma l'esame diagnostico d'elezione è rappresentato dall'isteroscopia con biopsia mirata.

Il trattamento standard del tumore dell'endometrio confinato all'utero è rappresentato dalla isterectomia semplice laparoscopica con annessiectomia bilaterale e la valutazione del linfonodo sentinella, che ha ormai sostituito la linfadenectomia pelvica bilaterale. Anche negli stadi più avanzati il trattamento di scelta è sempre chirurgico, se è possibile asportare completamente la malattia. L'eventuale trattamento post chirurgia viene definito a seconda dei fattori di rischio della malattia stessa.

Negli ultimi anni, accanto ad una classificazione istologica, sono state introdotte 4 diverse classi molecolari di tumori dell'endometrio con prognosi diversa: tumori POLE mutati (che rappresentano circa l'8% dei tumori dell'utero, a buona prognosi), tumori con instabilità dei microsatelliti (MSI o dMMR che rappresentano il 28% dei tumori uterini, a prognosi intermedia), tumori con mutazione di p53 ed elevato copy number (p53 mut che rappresentano il 26% dei tumori uterini e hanno prognosi infausta) e tumori con caratteristiche molecolari aspecifiche (NSMP; rappresentano il 39% dei tumori dell'utero a prognosi intermedia con pMMR e p53wt). A seconda del sottotipo istologico e della valutazione dell'espressione molecolare, i tumori dell'endometrio si dividono in classi di rischio: basso rischio, rischio intermedio, rischio intermedio-alto ed alto rischio. Tali classi vanno poi a definire l'indicazione del trattamento adiuvante.

Viene considerato a basso rischio un tumore che si presenta in stadio iniziale e con profili molecolari favorevoli, in particolare POLE mutato. Alcuni sottotipi dMMR o NSMP possono rientrare nel basso rischio, a condizione che siano di basso grado e/o con espressione positiva dei recettori degli estrogeni (ER-pos). Anche nei casi con p53abn, se il tumore non infila il miometrio lo si può classificare come tumore a basso rischio. In tutti questi casi a basso rischio non vi è indicazione a terapia adiuvante.

La brachiterapia adiuvante è invece riservata ai casi di carcinoma dell'endometrio a rischio intermedio con lo scopo di ridurre l'incidenza di recidiva sulla cupola vaginale, anche se la sola osservazione è riportata come una opzione possibile specie nelle pazienti con meno di 60 anni.

Categoria ad alto rischio, infine, sono le pazienti in stadio iniziale con tumori NSMP ad alto grado e recettori estrogenici negativi (ER-neg) oppure con p53abn; pazienti in stadio II con tumori NSMP ad alto grado/ER-neg o con p53abn. Anche le pazienti in stadio III e IVA non POLEmut rientrano nella categoria ad alto rischio. La terapia adiuvante nelle pazienti ad alto rischio si basa sulla combinazione di chemioterapia sistemica con carboplatino e paclitaxel per 4 cicli seguita da radioterapia o radiochemioterapia concomitante. Anche la sola chemioterapia per 6 cicli è una opzione possibile. Le pazienti ad alto rischio hanno un rischio fino al 40% di sviluppare una recidiva di malattia.

Il trattamento standard di prima linea della malattia avanzata/metastatica è rappresentato dalla combinazione di carboplatino e paclitaxel. Dati recenti riportano che l'aggiunta di immunoterapia (anticorpi anti PD-1 e anti PD-L1) alla chemioterapia a base di platino si traduce in un aumento significativo della PFS e della OS in tutte le

pazienti, con un vantaggio decisamente maggiore nelle pazienti dMMR. Dostarlimab (anti PD-1) insieme alla chemioterapia a base di platino è approvato da AIFA per le pazienti dMMR, mentre per le pMMR lo si può richiedere nell'ambito di un programma di early access. Uno studio recente suggerisce che l'aggiunta del PARP inibitore olaparib in mantenimento insieme al PD-L1 inibitore durvalumab dopo la chemioterapia a base di platino aumenti la PFS rispetto alla sola chemioterapia nelle pazienti pMMR. Anche in questo caso è attivo in Italia un programma di early access per l'utilizzo di durvalumab insieme alla chemioterapia a base di platino in pazienti dMMR e di durvalumab e olaparib in mantenimento dopo la chemioterapia nelle pazienti pMMR.

In caso di progressione alla prima linea, se la paziente non ha mai ricevuto immunoterapia, il trattamento di scelta per le pazienti dMMR sono i farmaci immunoterapici anti PD-1, il dostarlimab o il pembrolizumab, con tassi di risposta di circa il 45%. La combinazione dell'inibitore orale delle tirosinchinasi lenvatinib e dell'anti PD-1 pembrolizumab ha dimostrato di aumentare la PFS, l'OS e il tasso di risposta rispetto alla chemioterapia standard nel trattamento di seconda linea dopo platino dei tumori dell'endometrio indipendentemente dalla instabilità microsatellitare ed è approvata da AIFA. I farmaci chemioterapici più attivi sono invece rappresentati dalla doxorubicina e dal paclitaxel settimanale, con percentuali di risposte intorno al 15-20% e mediane di sopravvivenza libera da progressione di circa 4 mesi. L'ormonoterapia con progestinici o inibitori dell'aromatasi rappresenta il trattamento di scelta nelle pazienti con tumori di basso grado ad andamento clinico lento.

Infine, il trastuzumab deruxtecan, un anticorpo farmaco coniugato (ADC), ha mostrato risultati promettenti nel trattamento del carcinoma endometriale avanzato HER2-positivo, sia in pazienti pesantemente pretrattate sia in studi clinici di prima linea. Ulteriori studi in corso forniranno informazioni più dettagliate sul suo futuro ruolo nell'algoritmo terapeutico.

## Ovaio

Sabrina Chiara Cecere<sup>1</sup>, Sandro Pignata<sup>2</sup>

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

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

OVAIO	
Incidenza	Nel 2024 sono state stimate circa 5.423 nuove diagnosi
Mortalità	Nel 2022 sono stati stimati 3.600 decessi
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	43%
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	55%
Prevalenza	Sono 52.800 le donne viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore dell'ovaio

Il tumore ovarico è ancora oggi uno dei “big killers” tra le neoplasie ginecologiche (30%) ed occupa il decimo posto tra tutti i tumori femminili (3%). L'elevata mortalità associata a questo tumore è attribuibile a molti fattori tra cui: una sintomatologia aspecifica e tardiva e l'assenza di strategie di screening validate che consentano di effettuare una diagnosi precoce, eccetto per le donne con alterazioni dei geni BRCA1 e BRCA2. Circa il 75-80% delle pazienti presenta, infatti, al momento della diagnosi una malattia in fase avanzata (stadio FIGO III-IV); ben più raro (10%) è il riscontro di una neoplasia limitata alle ovaie (stadio FIGO I) o alla pelvi (FIGO II) il più delle volte scoperta occasionalmente durante controlli ginecologici routinari. Tra le condizioni di rischio maggiormente correlate allo sviluppo del cancro ovarico si annoverano fattori endocrini legati alla stimolazione ovarica (nulliparità, infertilità, prima gravidanza a >35 anni), fattori familiari (storia familiare di carcinoma ovarico o pregresso tumore colico, endometriale o mammario) e genetici legati alla presenza di alterazioni di alcuni geni associati ad un incremento del rischio oncologico, tra i quali BRCA 1 e BRCA2 per i tumori ovarici, mammari ed altre neoplasie.

I tumori germinali dell'ovaio costituiscono il 15-20% delle neoplasie ovariche, sono maligni solo nel 5% dei casi, e solitamente (40-60%) diagnosticati in età inferiore a 20 anni. Le forme epiteliali, al contrario, sono più frequenti (60% dei casi) e colpiscono donne sia in età riproduttiva che post-menopausale. Tra i tumori epiteliali dell'ovaio le forme sierose di alto grado ne rappresentano circa il 70% e sono associate nel 50% dei casi a deficit genetici che alterano i meccanismi di riparo dei danni al DNA (HRR, Homologous Recombination Repair). Queste mutazioni, predisponendo allo sviluppo di alcune neoplasie (tumori mammari, ovarici, pancreatici e prostatici negli uomini), tuttavia, rendono i tumori dell'ovaio più responsivi ad alcuni chemioterapici e ad una classe di farmaci a bersaglio molecolare quali i Poly ADP-ribose polymerase (PARP) inibitori (PARP-i). Tali condizioni hanno reso fondamentale ed inderogabile l'effettua-



zione del test genetico (su sangue e/o sul campione tumorale) per la mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2 a tutte le pazienti con tumore epiteliale non mucinoso e non borderline dell'ovaio al momento della diagnosi. Per le neoplasie di alto grado e negli stadi avanzati per le quali non viene identificata un'alterazione di questi specifici geni, esiste nel 30% dei casi la possibilità che il tumore presenti, comunque, un deficit del meccanismo di riparo dei danni al DNA quale Homologous Recombination Deficiency (HRd), che può essere ricercata con apposito test.

Nelle pazienti con tumore in stadio iniziale la chirurgia è curativa nel 70% delle diagnosi, ma, in considerazione del rischio di recidiva del 25-30%, in molti casi trova indicazione un trattamento chemioterapico adiuvante con carboplatino come agente singolo o in combinazione con il paclitaxel. Nel carcinoma ovarico in fase avanzata (stadio FIGO III e IV) la chirurgia, quando radicale, rappresenta il trattamento di elezione. L'assenza di residuo tumorale post-chirurgico è considerata uno tra i principali fattori prognostici indipendenti e strettamente correlato ad una sopravvivenza prolungata. Anche in caso di recidive successive alla diagnosi, uno studio recente su un numero significativo di pazienti ha dimostrato che l'asportazione completa di tutta la malattia visibile determina un prolungamento significativo della sopravvivenza globale quando sussistono particolari condizioni legate a valutazioni specialistiche effettuate in Centri di riferimento per la gestione dei tumori ovarici. Tali condizioni sottolineano l'importanza per le pazienti di afferire a Centri oncologici ad elevata esperienza chirurgica nel trattamento di questa neoplasia non solo in termini di volume di casi, ma anche di *skills* chirurgiche. Per le donne non candidabili a citoriduzione primaria (pazienti non operabili e/o non citoriducibili), una valida alternativa terapeutica è costituita dalla chemioterapia neoadiuvante. Il regime di trattamento standard è rappresentato dalla combinazione di carboplatino/paclitaxel per tre cicli sui sei complessivi, intervallati da un'eventuale chirurgia di intervallo. Negli ultimi 5 anni si sta assistendo ad una riduzione del tasso di mortalità da carcinoma ovarico. Il merito di questo *trend* favorevole è verosimilmente attribuibile all'introduzione nella pratica clinica di terapie di mantenimento in prima linea.

Fino a meno di dieci anni fa la chemioterapia ha rappresentato l'unica opzione terapeutica per le pazienti affette da tumore dell'ovaio. Oggi, negli stadi avanzati, sia nella prima linea di trattamento che alla recidiva di malattia sono disponibili farmaci "*targeted*" utilizzati in associazione alla chemioterapia e/o come mantenimento: il bevacizumab (anticorpo monoclonale che interferisce con la neo-angiogenesi tumorale) da solo nelle pazienti HRd negative, in combinazione con olaparib nelle pazienti HRd positive, infine i PARP-inibitori come agenti singoli (olaparib, niraparib e rucaparib in I linea e nella recidiva di malattia in risposta al platino). La terapia di mantenimento con gli inibitori di PARP, infatti, sembra essere particolarmente efficace nelle pazienti con un particolare profilo molecolare (BRCA mutate, HRd positive) al punto da ritardare la recidiva e di prolungare la sopravvivenza globale. Anche la combinazione di bevacizumab ed olaparib ha dimostrato di essere efficace nel prolungare la sopravvivenza libera da progressione e globale, ottenendo l'approvazione come trattamento nelle pazienti responsive ad una chemioterapia di prima linea nelle donne con tumori caratterizzati da deficit della ricombinazione omologa (HRd positive). Tuttavia, nono-

stante il miglior trattamento alla diagnosi, attualmente, circa il 70% delle pazienti con carcinoma ovarico in stadio avanzato va incontro a recidiva entro i primi due anni.

Uno dei principali *unmet need* nel tumore ovarico è costituito dal trattamento di pazienti che sviluppano resistenza ai platino-derivati, in particolare quando già trattate con PARP-i. Le nuove conoscenze relative alle caratteristiche biologiche di questa neoplasia hanno portato allo sviluppo di nuove classi di farmaci a bersaglio molecolare volte a superare tali meccanismi di resistenza. Attualmente, per le pazienti affette da recidiva platino-resistente uno dei *targets* più promettenti è quello del recettore  $\alpha$  dei folati (FR $\alpha$ ). La presenza su campione tumorale di una elevata espressione di questa proteina offre alle pazienti, non candidate a ritrattamento con derivati del platino, la possibilità di ricevere mirvetuximab soravtansine, un coniugato anticorpo-farmaco (antibody-drug conjugate, ADC) diretto contro il FR $\alpha$ . Questo ADC ha dimostrato di prolungare significativamente la sopravvivenza libera da progressione e globale quando confrontato alla monoterapia non a base di platino. Altri *targets* promettenti sono rappresentati dalle proteine enzimatiche che regolano il ciclo cellulare (es. ATM, ATR, Wee1) o da altri *pathways* come quello legato al recettore dei glucocorticoidi (associato a condizioni di chemio-resistenza) la cui inibizione attraverso un modulatore selettivo, il relacorilant, è correlata ad un miglioramento significativo degli *outcomes* clinici (PFS ed OS) quando associato al nab-paclitaxel. Il panorama del trattamento delle pazienti con tumori dell'ovaio sta fortunatamente cambiando e, anche in setting più complessi quale quello delle pazienti resistenti al platino, avremo nel prossimo futuro la possibilità di offrire trattamenti innovativi alternativi alla chemioterapia convenzionale.

## Prostata

Orazio Caffo<sup>1</sup>, Elisa Zanardi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> U.O. Oncologia Medica, Ospedale Santa Chiara, APSS Trento – [orazio.caffo@apss.tn.it](mailto:orazio.caffo@apss.tn.it)

<sup>2</sup> U.O. Clinica di Oncologia Medica, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova – [elisa.zanardi@hsanmartino.it](mailto:elisa.zanardi@hsanmartino.it)

PROSTATA	
Incidenza	Nel 2024 sono state stimate circa 40.192 nuove diagnosi
Mortalità	Nel 2022 sono stati stimati 8.200 decessi per tumore della prostata
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	91%
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	94%
Prevalenza	Sono 485.000 gli uomini viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore della prostata

Il carcinoma prostatico è divenuto, nell'ultimo decennio, il tumore più frequente nella popolazione maschile dei Paesi occidentali. Questo fenomeno è da ricollegare,

più che alla presenza di fattori di rischio, alla maggiore probabilità di diagnosticare tale malattia attraverso uno screening precoce, come il dosaggio del PSA, l'esame digi-toretale, l'ecografia prostatica e la biopsia sotto guida ecografica.

Nella fase iniziale il carcinoma della prostata non è in genere accompagnato da sintomi, ma con il progredire della malattia a livello loco-regionale possono comparire diminuzione della potenza del getto urinario, pollachiuria, ematuria, disuria e dolore perineale. Nelle fasi più avanzate della malattia, essendo lo scheletro la prima sede di metastatizzazione, è caratteristico lo sviluppo di dolore osseo.

Nei pazienti con tumore della prostata localizzato possono essere proposti trattamenti locali come la chirurgia o la radioterapia. Queste opzioni terapeutiche dovrebbero essere sempre valutate in ambito multidisciplinare e discusse con il paziente alla luce delle loro possibili sequele. Nei pazienti a basso rischio può essere presa in considerazione l'opzione della sorveglianza attiva che consente di evitare il trattamento locale fino a quando la malattia non assume un atteggiamento biologicamente più aggressivo.

La terapia di deprivazione androgenica (ADT) rappresenta ancora oggi il trattamento medico di riferimento per le neoplasie prostatiche in quanto è in grado di inibire gli effetti degli androgeni sulla crescita tumorale.

Tuttavia, le cellule tumorali sottoposte all'azione dell'ADT sviluppano dei meccanismi di resistenza in grado di stimolare la crescita tumorale in presenza di livelli da castrazione degli androgeni. In questa fase della malattia, definita resistente alla castrazione (CRPC), il quadro clinico può essere quello di una semplice progressione biochimica (CRPC non metastatico – nmCRPC) oppure quello caratterizzato dalla comparsa di metastasi (CRPC metastatico – mCRPC). Nella prima situazione l'aggiunta di terapie ormonali di nuova generazione (ARPI) all'ADT si è dimostrata in grado di migliorare la sopravvivenza in modo significativo. Analogo risultato si è ottenuto anche nel mCRPC utilizzando agenti chemioterapici e ARPI. Nella fase mCRPC è possibile utilizzare olaparib, un PARP inibitore (PARPi), nei pazienti portatori di mutazione BRCA. Sempre nel mCRPC, è ora rimborsato anche in Italia il lutezio ( $^{177}\text{Lu}$ ) vipivotide tetraxetan, la prima terapia target con radioligando in grado di prolungare significativamente la sopravvivenza in pazienti fortemente pretrattati con lesioni captanti alla PET-PSMA. Analogamente tre diverse combinazioni basate su ARPI+PARPi, testate come trattamento di prima linea nel mCRPC, sono state recentemente rimborsate in Italia per pazienti con mutazioni BRCA 1/2 (germinali e/o somatiche), per i quali la chemioterapia non è clinicamente indicata.

L'introduzione di nuove strategie nel mCRPC ha una particolare rilevanza alla luce dell'anticipato utilizzo della chemioterapia e, soprattutto, degli ARPI in fasi precoci di malattia come nel nmCRPC o nella malattia sensibile alla castrazione metastatica (mHSPC). In quest'ultimo setting l'intensificazione dell'ADT con l'aggiunta del docetaxel e/o di un ARPI dovrebbe essere considerata uno standard. Va, inoltre, ricordata la possibilità di trattare i pazienti con mHSPC oligometastatico con radioterapia a dosi radicali sulla prostata in aggiunta all'ADT.

I recenti risultati dello studio EMBARK hanno dimostrato l'efficacia di enzalutamide in combinazione con ADT o anche da sola nei pazienti in progressione biochimica dopo trattamento radicale locale (ossia la progressione biochimica in una malattia

ancora ormonosensibile), introducendo la possibilità di anticipare ulteriormente l'uso di un ARPI in fasi ancora più precoci nel decorso delle neoplasie prostatiche. Va, infine, rilevato che tutti gli studi registrativi che hanno portato all'introduzione di nuove molecole nelle neoplasie prostatiche avanzate si sono basati sull'uso dell'imaging tradizionale (TAC e scintigrafia) e non su metodiche più sensibili come la PET-PSMA. L'utilizzo sempre più diffuso di questa metodica di imaging pone dei problemi di trasferibilità dei risultati di questi studi nella pratica clinica attuale.

## Testicolo

Giovanni Rosti<sup>1</sup>, Paolo Pedrazzoli<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Oncologia Medica Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia – [rosti.giovanni@gmail.com](mailto:rosti.giovanni@gmail.com)

<sup>2</sup> SC Oncologia Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia e Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia – [p.pedrazzoli@smatteo.pv.it](mailto:p.pedrazzoli@smatteo.pv.it)

TESTICOLO	
Incidenza	Nel 2024 sono state stimate 2.060 nuove diagnosi
Mortalità	Nel 2022 sono stati stimati 134 decessi
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	93%
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	96%
Prevalenza	Sono 62.000 gli uomini viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del testicolo

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

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

Nei secondi stadi del seminoma, in caso di stadio IIA (malattia linfonodale al mas-

simo <2 cm) la radioterapia è la opzione più suggerita, mentre per gli stadi IIB (da 2 a 5 cm) lo schema PEB è considerato standard. Recentemente è stata proposta la chirurgia retroperitoneale per seminomi in stadio II con volume linfonodale fino a 3 cm e numero di linfonodi visibili fino a 2, non ancora contemplato in Linee Guida.

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

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

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

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

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

Uno dei campi di interesse su cui ci si sta focalizzando è quello del follow-up che si sta sempre più demedicalizzando: le recidive nei primi stadi avvengono in genere entro i primi 2-3 anni mentre la cosiddetta “conditional survival” (probabilità di sopravvivenza a t anni) permette di definire un paziente con malattia avanzata guarito anche dopo che sono trascorsi 2 anni; le ricadute tardive sono poche anche se di difficile trattamento per la scarsa chemio-sensibilità. Fondamentale è la crioconservazione dello sperma in caso di chemioterapia. Il follow-up del guarito prevede valutazioni andrologiche, neurologiche, cardiologiche miranti a valutare danni anche tardivi da trattamento chemioterapico, il tutto in un definito percorso multidisciplinare. La sindrome metabolica colpisce una buona parte dei pazienti trattati con chemioterapia con cisplatino anche precocemente e necessita di approccio clinico adeguato.

## Rene

Elena Verzoni

S.S.D. Oncologia Genitourinaria, Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano [elena.verzoni@istitutotumori.mi.it](mailto:elena.verzoni@istitutotumori.mi.it)

RENE	
Incidenza	Nel 2024 sono state stimate circa 13.282 nuove diagnosi (uomini = 8.891; donne = 4.391)
Mortalità	Nel 2022 sono stati stimati 4.600 decessi (2.900 negli uomini e 1.700 nelle donne)
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	71% negli uomini e 71% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	83% negli uomini e 85% nelle donne
Prevalenza	Sono 154.800 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del rene (uomini = 100.200; donne = 54.600)

La diagnosi di carcinoma renale è sempre più spesso di tipo “incidentale” nel corso di un esame ecografico effettuato per altre cause. Nella gran parte dei casi, inoltre, nelle fasi iniziali della malattia il quadro clinico è del tutto muto, anche per via della crescita prevalentemente periferica del tumore stesso. Nel 55% dei casi la malattia alla diagnosi è confinata al rene con la possibilità di asportazione chirurgica e guarigione in circa il 50% dei pazienti. Nel 25-30% circa dei casi si presenta invece in fase avanzata e/o metastatica.

Alcuni fattori di rischio riconosciuti per questa neoplasia sono: il fumo di sigaretta, l'ipertensione, la policistosi renale e l'obesità. Esistono poi delle rare forme ereditarie sindromiche di cui quella a frequenza maggiormente rappresentata è la sindrome di Von Hippel Lindau nella quale il rischio di sviluppare un tumore a cellule chiare aumenta con l'età fino a raggiungere il 70% a 60 anni. Non sono ad oggi validati markers tumorali specifici prognostici e/o predittivi di risposta. Lo stadio, il grading e l'istotipo restano i fattori prognostici più importanti insieme allo score prognostico IMDC per i pazienti affetti da malattia metastatica.

La classificazione anatomopatologica del tumore renale è stata di recente aggiornata con una nuova versione WHO/ISUP 2022 che ha confermato quale istotipo prevalente il carcinoma a cellule chiare (75-80%) e si è arricchita di forme emergenti e nuove entità definite per la prima volta con diagnosi di biologia molecolare.

La sopravvivenza dei pazienti affetti da carcinoma renale è in continuo aumento e gli anni 2000, rispetto agli anni '90, hanno registrato un incremento assoluto di 25 e 11 punti percentuali, rispettivamente, negli USA e in Italia, rappresentando uno dei maggiori risultati ottenuti, in gran parte legato alle terapie target e immunoterapiche per la fase avanzata, utilizzate negli ultimi 15 anni. Nei pazienti operati con chirurgia radicale ma che per caratteristiche istologiche hanno un rischio elevato di recidiva dal 2025 anche AIFA ha approvato l'indicazione e la rimborsabilità di pembrolizumab come terapia adiuvante per un anno, in considerazione della positività dello studio

Keynote 564 in termini di diminuzione del rischio di recidiva e di morte per questi pazienti. Nel paziente con malattia metastatica l'indicazione alla nefrectomia citoreduttiva andrebbe invece valutata caso per caso in termini di opportunità e timing nell'ambito di discussione multidisciplinare. Il trattamento della malattia metastatica si è molto modificato negli ultimi 5 anni soprattutto grazie all'avvento delle terapie di combinazione. La scelta del miglior trattamento è tuttavia oggi basata esclusivamente su criteri clinici, in particolare sullo score IMDC che stratifica i pazienti dal punto di vista prognostico in tre gruppi: a rischio sfavorevole, intermedio e favorevole (con sopravvivenze a 2 anni rispettivamente del 75%, 53% e 7%). Le opzioni terapeutiche per i pazienti nelle classi di rischio intermedio e sfavorevole vedono quale prima scelta le terapie di combinazioni la cui disponibilità in Italia è per le seguenti opzioni: ipilimumab + nivolumab, axitinib + pembrolizumab, cabozantinib + nivolumab e lenvatinib + pembrolizumab.

L'opzione di tali combinazioni (eccetto che per quella IO-IO) è disponibile anche per i pazienti a buona prognosi, in cui, in casi selezionati, possono considerarsi anche la monoterapia con TKI o la sorveglianza attiva.

Per la seconda linea e successive, le opzioni terapeutiche attualmente disponibili, in relazione alle categorie di rischio e al farmaco utilizzato in prima linea, sono rappresentate da: nivolumab, cabozantinib, axitinib, sunitinib, everolimus e sorafenib.

Per quanto riguarda il trattamento delle istologie non a cellule chiare gli ultimi dati di letteratura suggerirebbero come efficaci le strategie utilizzate per i pazienti affetti da istologia classica a cellule chiare; sempre utile, tuttavia, valutare per questi pazienti la possibile inclusione in trials clinici dedicati.

## Vescica

Sergio Bracarda

S.C. Oncologia, Dipartimento di Oncologia, Azienda Ospedaliera Santa Maria, Terni – [sergiobracarda@gmail.com](mailto:sergiobracarda@gmail.com)

VESCICA	
Incidenza	Nel 2024 sono state stimate circa 31.016 nuove diagnosi (uomini = 25.227; donne = 5.789; 11,4% e 3,2% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente)
Mortalità	Nel 2022 sono stati stimati 8.300 decessi (uomini = 6.400; donne = 1.900)
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	80% uomini e 78% donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	86% negli uomini e 87% nelle donne
Prevalenza	Sono 300.200 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore della vescica (uomini = 236.000; donne = 64.200)

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

Il trattamento e la prognosi delle neoplasie vescicali differiscono in modo sostanziale a seconda che si tratti di forme superficiali, muscolo-infiltranti o metastatiche. Nel primo caso la malattia va sottoposta a resezione endoscopica vescicale transuretrale (TUR-BT, Trans Urethral Resection of Bladder Tumor) sia a scopo diagnostico-stadiativo che terapeutico (aggiungendo, nel caso di conferma istologica di forma superficiale, CIS, Ta, T1, alla resezione endoscopica dei trattamenti endovesicali post-operatori chemioterapici o immunoterapici, BCG) allo scopo di ridurre i tassi di recidiva (frequenti) o di progressione della malattia a tumore muscolo-infiltrante. Sono in corso di valutazione alcuni trattamenti innovativi, in particolare per le forme refrattarie ai trattamenti standard.

Il trattamento di scelta della malattia muscolo-infiltrante è invece rappresentato dalla cistectomia radicale, associata quando possibile a chemioterapia preoperatoria con schemi a base di cisplatino (cisplatino e gemcitabina, dose dense (dd) M-VAC), con dimostrato vantaggio in sopravvivenza, e a ricostruzione vescicale ortotopica con ansa intestinale; in alternativa è possibile valutare trattamenti chemioterapici adiuvanti e, in prospettiva, anche alcuni trattamenti immunoterapici adiuvanti. Ci sono inoltre dati iniziali a favore dell'uso di trattamenti neoadiuvanti e adiuvanti (pre o post-chirurgia) o peri-operatori (pre e post-chirurgia) con farmaci immunoterapici, ad esempio durvalumab, da soli o combinati a chemioterapia o a farmaci di ultima generazione (immunoconjugati, ADC), spesso associati a monitoraggio dei livelli circolanti di DNA tumorale (ctDNA) a fini prognostici o predittivi. In una minoranza di casi di malattia muscolo infiltrante, favorevolmente selezionati da un punto di vista prognostico è anche possibile proporre, sempre in un'ottica multidisciplinare, strategie di preservazione della vescica ("bladder sparing") caratterizzate da trattamenti integrati e sequenziali di chirurgia endoscopica massimale (TUR-BT) e chemio e radioterapia (cosiddetto approccio trimodale). In prospettiva (ma al momento esclusivamente nell'ambito di studi clinici) sono in corso di valutazione anche possibili approcci innovativi alla preservazione della vescica dopo importante risposta complessiva a fasi iniziali di trattamento.

Nel caso di una malattia vescicale localmente avanzata non operabile o metastatica (alla diagnosi o recidivata dopo trattamento potenzialmente radicale per malattia localizzata) il trattamento di scelta in prima linea in Italia è ancor oggi rappresentato da una polichemioterapia con schemi comprendenti platino (cisplatino o carboplatino con potenziale maggior efficacia del cisplatino), associati a gemcitabina o, in alternativa, M-VAC, seguita, nei pazienti che abbiano ottenuto un controllo di malattia (remissione completa, parziale o stazionarietà) dopo almeno 4 cicli di chemioterapia da una immunoterapia di mantenimento con avelumab, con significativi vantaggi in sopravvivenza, mantenuti anche ad un follow-up più esteso.



Il recente arrivo sullo scenario terapeutico dei tumori vescicali dei farmaci immunoconiugati (ADC, Antibody Dependant ImmunoConjugates) che veicolano molecole tossiche sulle cellule tumorali esprimenti bersagli molecolari come Nectina-4, TROP-2 o HER-2 (bersagli rispettivamente, per enfortumab vedotin, sacituzumab govitecan o datopotamab deruxtecan e trastuzumab deruxtecan e altri farmaci in sviluppo) sta tuttavia cambiando radicalmente questo scenario grazie alle elevate probabilità di controllo di malattia, ai vantaggi in sopravvivenza (OS) e alla accettabile safety. In particolare, al Congresso Europeo di Oncologia Medica (ESMO) del 2023 sono stati presentati i risultati positivi, in termini di OS di due studi clinici di fase 3 in prima linea per la malattia localmente avanzata non operabile o metastatica: lo studio EV-302/Keynote-A39 che ha confrontato la combinazione di enfortumab vedotin e pembrolizumab a chemioterapia con platino (cis o carbo) e gemcitabina portando ad un raddoppio della OS (31,5 vs 16,1 mesi, HR: 0,47), schema non ancora rimborsato in Italia al momento di questa stesura e lo studio CheckMate 901 che ha confrontato nivolumab più cisplatino e gemcitabina a cisplatino e gemcitabina con un vantaggio di circa 3 mesi in OS (21,7 vs 18,9 mesi, HR: 0,78).

Da ricordare, in casi non candidabili a terapie a base di platino un “warning” delle Agenzie regolatorie internazionali che ha limitato l’uso di Checkpoint Inhibitors (CPI) in monoterapia in prima linea ai soli casi unfit per cisplatino e con elevata espressione di PD-L1, indicazione peraltro al momento non rimborsata in Italia. L’ulteriore uso di CPI per la patologia vescicale in Italia è al momento limitato alla sola seconda linea di trattamento, dopo chemioterapia sulla base di uno studio di fase III che ha dimostrato un aumento di sopravvivenza con pembrolizumab rispetto a vari farmaci chemioterapici (vinflunina, taxani) a scelta dello sperimentatore. In terza linea, dopo chemioterapia e immunoterapia, è inoltre rimborsato enfortumab vedotin in monoterapia.

A questi risultati si aggiungono i dati di attività di erdafinitib, su pazienti con alcune anomalie genetiche di FGFR3 (Fibroblast Growth Factor Receptor 3), un target espresso nel 10-20% dei casi, e di alcuni inibitori di HER2, in particolare al momento trastuzumab deruxtecan.

Sono inoltre allo studio nuovi approcci terapeutici e nuove combinazioni di farmaci (CPI associati a chemioterapici tradizionali o ad agenti a bersaglio molecolare) in vari setting di malattia (fase peri-operatoria, fase avanzata), allo scopo di verificarne efficacia e tollerabilità, problema quest’ultimo di estrema importanza sia per il tipo di farmaci impiegati, a volte con tossicità peculiari, che per la tipologia di pazienti trattati, spesso anziani, in trattamento con vari farmaci e affetti da numerose altre patologie (comorbidità). Nel complesso uno scenario sempre più innovativo e articolato.

## Sistema Nervoso Centrale

Giuseppe Lombardi<sup>1</sup>, Marta Padovan<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Oncologia, Oncologia 1, UOS Neuro-Oncologia, Istituto Oncologico Veneto-IRCCS, Padova – giuseppe.lombardi@iov.veneto.it

<sup>2</sup> Dipartimento di Oncologia, Oncologia 1, Istituto Oncologico Veneto-IRCCS, Padova – marta.padovan@iov.veneto.it

SISTEMA NERVOSO CENTRALE	
Incidenza	Nel 2024 sono state stimate circa 6.126 nuove diagnosi (uomini = 3.482; donne = 2.644)
Mortalità	Nel 2022 sono stati stimati 4.800 decessi (uomini = 2.800; donne = 2.000)
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	24% negli uomini e 27% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	Stime non disponibili
Prevalenza	Sono 36.800 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del sistema nervoso centrale (uomini = 20.000; donne = 16.900)

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

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

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

Il tumore maligno del SNC più frequente nell'adulto è il glioblastoma, con un tasso di incidenza stimato intorno a 3-4 casi su 100 mila abitanti per anno. L'età di insorgenza media del glioblastoma è intorno ai 65 anni con una incidenza a questa età di circa

10-12 casi per 100 mila abitanti all'anno. La sopravvivenza mediana è di circa 15 mesi con un tasso di sopravvivenza di circa il 5% a 5 anni dalla diagnosi dopo trattamento con radioterapia e chemioterapia con temozolomide (protocollo Stupp). Uno studio di fase 3 randomizzato ha dimostrato come l'utilizzo del TTF, dispositivo che emana campi elettrici, associato al trattamento standard di prima linea possa aumentarne l'efficacia in termini di PFS e OS (Stupp et al, *Jama Oncol* 2017). Al momento della recidiva, non esiste un trattamento standardizzato ed è consigliabile inserire il paziente in trial clinici sperimentali. Le terapie di seconda linea attualmente utilizzate sono a base di nitrosourea, come la lomustina, o rechallenge della temozolomide e il regorafenib, inibitore multi-tirosinchinasi. L'AIFA ha approvato l'utilizzo del regorafenib (L. 648/96) sulla base dei risultati dello studio italiano di fase 2, multicentrico, randomizzato REGOMA (Lombardi G. et al, *Lancet Oncology* 2019). È in corso un nuovo trial clinico chiamato REGOMA-2 con lo scopo di studiare la fattibilità e l'efficacia del regorafenib in associazione al trattamento standard in prima linea dopo la chirurgia nei nuovi casi di glioblastoma e senza aspettare l'insorgenza della recidiva. Lo studio MIRAGE sta valutando l'efficacia dello stesso regorafenib nelle recidive di meningiomi (NCT06275919).

Primi risultati positivi per la "targeted therapy" (terapia a bersaglio molecolare) nei tumori cerebrali: lo studio internazionale di fase 3 INDIGO ha dimostrato l'efficacia del vorasidenib, farmaco target anti-IDH1/2, nel trattamento dei gliomi di basso grado (astrocitoma o oligodendroglioma di grado 2) IDH mutati senza caratteristiche di aggressività che non avevano ricevuto un precedente trattamento radio e/o chemioterapico. L'utilizzo del vorasidenib ha dimostrato, in questa popolazione di pazienti, di prolungare il tempo alla recidiva rispetto ad un atteggiamento di wait-and-see con una ottima tollerabilità al trattamento (Mellinghog et al, *NEJM* 2023). Nello specifico lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo sia nella sopravvivenza libera da progressione (27,7 mesi vs 11,1 mesi; HR 0.39; 95%CI 0,27-0,56;  $p < 0,001$ ) che nel tempo al successivo intervento terapeutico (HR 0,26; IC 0,15-0,43) nei pazienti che ricevevano vorasidenib rispetto ai pazienti randomizzati a placebo.

Anche gli inibitori di BRAF, in particolare l'associazione di dabrafenib e trametinib (studio ROAR; Wen et al, *Lancet Oncology* 2022), e gli inibitori di NTRK (larotrectinib, entrectinib) hanno dimostrato risultati di efficacia nei tumori cerebrali caratterizzati dalla presenza della specifica mutazione. Pemigatinib, un anti-FGFR non è risultato efficace nel trattamento delle recidive di glioblastoma in uno studio di fase 2 (ASCO 2025). Nuovi farmaci target stanno dimostrando inoltre risultati promettenti in termini di risposta, progressione di malattia e sopravvivenza anche nei meningiomi maligni (ASCO 2024). Lo studio MIRAGE sta valutando l'efficacia dello stesso regorafenib nelle recidive di meningiomi (NCT06275919).

Per la rarità della patologia tumorale e delle specifiche mutazioni genetiche è fondamentale, quando possibile, la presa in carico e l'inserimento dei pazienti in protocolli sperimentali presso Centri neuro-oncologici di riferimento.

## Tiroide

Laura D. Locati<sup>1,2</sup>, Sara Demurtas<sup>1,2</sup>, Carla Gambale<sup>3</sup>, Rossella Elisei<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia

<sup>2</sup>IRCCS Maugeri, Pavia, Oncologia Medica

<sup>3</sup>Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa – lauradeborah.locati@unipv.it; sara.demurtas@icsmaugeri.it; gambalecarla@yahoo.com; rossella.elisei@med.unipi.it

TIROIDE	
<b>Incidenza</b>	Nel 2024 sono state stimate circa 11.378 nuove diagnosi (uomini = 3.056; donne = 8.322)
<b>Mortalità</b>	Nel 2022 sono stati stimati 550 decessi (uomini = 200; donne = 350)
<b>Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi</b>	92% uomini e 96% donne
<b>Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi</b>	97% negli uomini e 99% nelle donne
<b>Prevalenza</b>	Sono 236.000 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore della tiroide (uomini = 54.000; donne = 182.000)

Non vi sono novità da un punto di vista epidemiologico, la sovra-diagnosi è la principale causa dell'incremento di incidenza del carcinoma differenziato della tiroide (DTC), sia papillare (PTC) che follicolare (FTC), in particolare delle forme indolenti <1cm. Non sono state riportate variazioni di incidenza nel carcinoma midollare (MTC) e nel carcinoma anaplastico (ATC). Il recente accesso ai test molecolari ha permesso l'utilizzo di farmaci target nelle forme più avanzate. Nel PTC la mutazione BRAFV600E è presente nel 50% dei casi seguita dai riarrangiamenti di RET (<10%) e di NTRK (~ 5%). La mutazione BRAFV600E si può osservare anche negli ATC, fino al 45% dei casi; le mutazioni puntiformi di RET sono presenti nell'MTC e precisamente nel 98% delle forme ereditarie e 50% delle forme sporadiche, a livello germinale e somatico, rispettivamente. Il test molecolare è suggerito sempre alla diagnosi di ATC, nelle forme avanzate di MTC, mentre è suggerito in caso di radio-iodio resistenza nei DTC. È utile seguire un algoritmo diagnostico, iniziando dall'analisi immunistochemica di BRAFV600E nel DTC e nell'ATC, proseguendo con NGS DNA e RNA solo nei casi negativi. Mentre per i pazienti con MTC è raccomandato il test per la ricerca delle mutazioni germinali di RET alla diagnosi e, in caso di negatività, si procede con la ricerca della mutazione somatica di RET nei casi con malattia avanzata o recidivata. Per i pazienti con DTC radio-iodio resistente, lenvatinib (24 mg), inibitore tirosinchinasi (TKI) multitarget, è la prima linea di terapia. In seconda linea sono disponibili più opzioni di cura: cabozantinib (60 mg) per i pazienti il cui tumore non presenta mutazioni target e selpercatinib (160 mg BID) nei casi con riarrangiamento di RET (quest'ultimo approvato AIFA per la prima linea ma non rimborsato). Entrectinib (600 mg) e larotrectinib (100 mg BID), prescrivibili in caso di riarrangiamenti di NTRK, hanno un'indicazione agnostica. La combinazione dabrafenib (150 mg BID) e trametinib (2 mg), è approvata in 648 per ATC con mutazione di BRAFV600E, mentre la com-

binazione lenvatinib 20 mg + pembrolizumab 200 mg è approvata in 648 per i soggetti con ATC senza mutazioni somatiche driver o alla progressione dopo un trattamento target. Per le forme avanzante di MTC con mutazione di RET sono approvati in prima linea selpercatinib (160 mg BID), vandetanib (300 mg) e cabozantinib (140 mg). Tuttavia, i dati dello studio randomizzato Libretto-531 supportano fortemente l'uso di selpercatinib in prima linea, rispetto a vandetanib e cabozantinib. Per i pazienti con MTC, senza mutazione di RET, si può utilizzare solo cabozantinib (140 mg). Evidenze più recenti supportano l'uso di farmaci target (anti BRAFV600E, anti RET, anti TRK) come terapie neoadiuvanti nei casi localmente avanzati e inoperabili, soprattutto ATC e MTC. È ancora sperimentale l'impiego dei farmaci target per la redifferenziazione alla captazione di iodio<sup>131</sup> nei casi di DTC radio-iodio refrattari.

## Linfomi Hodgkin

Alberto Bavieri<sup>1</sup>, Stefano Luminari<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ematologia, AUSL IRCCS di Reggio Emilia – [alberto.bavieri@ausl.re.it](mailto:alberto.bavieri@ausl.re.it)

<sup>2</sup>Università di Modena e Reggio Emilia – Ematologia, AUSL IRCCS di Reggio Emilia – [sluminari@unimore.it](mailto:sluminari@unimore.it)

LINFOMI HODGKIN	
Incidenza	Nel 2024 sono state stimate circa 2.218 nuove diagnosi (uomini = 1.203; donne = 1.015)
Mortalità	Nel 2022 sono stati stimati 420 decessi (uomini = 250; donne = 170)
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	85% negli uomini e 87% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	91% negli uomini e 92% nelle donne
Prevalenza	Sono 62.300 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di linfoma di Hodgkin (uomini = 30.700; donne = 31.600)

I linfomi di Hodgkin (LH) costituiscono un gruppo eterogeneo di neoplasie ematologiche a origine linfocitaria, rappresentando circa il 15% di tutte le sindromi linfoproliferative. L'incidenza di questi tumori, nei Paesi industrializzati come l'Italia, si attesta su valori stabili nel tempo, pari a 3-4 nuovi casi ogni 100.000 abitanti per anno, con una lieve prevalenza del sesso maschile rispetto a quello femminile. Sebbene si tratti di patologie relativamente rare, i LH rivestono un ruolo di primaria importanza nell'ambito dell'oncologia ematologica, soprattutto in considerazione dell'elevata probabilità di guarigione con le attuali strategie terapeutiche. Dal punto di vista epidemiologico, i LH presentano una distribuzione bimodale dell'incidenza, caratterizzata da un primo picco tra i 20 e i 30 anni e da un secondo incremento oltre i 70 anni di età. Nei giovani adulti la malattia tende a manifestarsi con maggiore frequenza, mentre nelle persone anziane il decorso è spesso più aggressivo e la risposta ai trattamenti risulta generalmente meno favorevole, con una maggiore probabilità di complicanze e comorbidità

associate. Tra i fattori di rischio consolidati per lo sviluppo dei LH si annoverano la familiarità di primo grado per linfomi, l'infezione da virus di Epstein-Barr (EBV) e, in misura minore, l'infezione da HIV. Tuttavia, nella maggior parte dei casi, l'eziologia rimane sconosciuta e multifattoriale, e al momento non sono disponibili strategie efficaci di prevenzione primaria o secondaria. Il quadro clinico di esordio dei LH è solitamente caratterizzato dalla presenza di una linfadenopatia non dolente, persistente e spesso localizzata a livello cervicale o sovraclaveare. A questa manifestazione si associano frequentemente sintomi sistemici (i cosiddetti sintomi B) quali febbre, calo ponderale non intenzionale superiore al 10% del peso corporeo in sei mesi e sudorazioni notturne profuse. Oltre ai sintomi B, può manifestarsi prurito cutaneo persistente, e, più raramente, il segno di Hoster, ossia dolore ai linfonodi dopo assunzione di alcol, considerato quasi patognomonico per i LH. In una percentuale significativa di casi, la malattia si presenta già in stadio avanzato al momento della diagnosi, con coinvolgimento di più stazioni linfonodali e, talvolta, di organi extranodali come milza, polmone o tessuto osseo. La diagnosi definitiva di LH si basa sull'esame istologico del linfonodo o del tessuto interessato, che consente di identificare la tipica presenza delle cellule di Reed-Sternberg nelle varianti classiche, che rappresentano circa il 95% dei casi. Il restante 5% è costituito dalla variante a predominanza linfocitaria nodulare, che presenta caratteristiche biologiche e cliniche differenti. L'inquadramento diagnostico viene completato attraverso esami di imaging (TC total body, FDG-PET) e indagini di laboratorio, fondamentali per una corretta stadiazione secondo i criteri dell'Ann Arbor modificati. Il trattamento di prima linea dei LH classici si basa su regimi chemioterapici combinati, tra cui lo schema ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina) rappresenta il gold standard, spesso associato a radioterapia nei casi localizzati o in presenza di risposte parziali. Negli ultimi anni, l'introduzione di anticorpi monoclonali anti-CD30 (brentuximab vedotin) in associazione alla chemioterapia tradizionale ha permesso di migliorare ulteriormente i tassi di risposta, soprattutto negli stadi avanzati. Nei pazienti refrattari o recidivati dopo il trattamento di prima linea, la terapia di salvataggio si basa su regimi chemioterapici ad alte dosi seguiti da trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche, opzione che rappresenta lo standard laddove vi siano le condizioni cliniche idonee. I progressi terapeutici degli ultimi decenni hanno reso i LH una delle neoplasie ematologiche con la migliore prognosi: la sopravvivenza globale a 5 anni supera l'85%, mentre nei pazienti anziani si attesta intorno al 50%. Tuttavia, permane un eccesso di mortalità tardiva dovuto allo sviluppo di neoplasie secondarie e complicanze cardiovascolari, legate sia alla malattia che ai trattamenti ricevuti. In Italia, si stimano attualmente oltre 62.000 persone viventi dopo una diagnosi di LH, dato in crescita progressiva grazie al miglioramento delle cure. Le prospettive future della gestione dei LH si focalizzano su una maggiore personalizzazione dei trattamenti, mirata a ridurre la tossicità a lungo termine e a salvaguardare la qualità della vita, soprattutto nei pazienti più giovani. Nei soggetti anziani, l'obiettivo resta quello di migliorare i risultati terapeutici attraverso strategie meno aggressive e meglio tollerate. In questo contesto, la ricerca clinica si avvale di metodiche diagnostiche avanzate come la FDG-PET per modulare l'intensità terapeutica, e di nuove opzioni terapeutiche, tra cui anticorpi monoclonali anti-CD30 e inibitori dei checkpoint immunitari (anti-PD1). Studi clinici randomizzati hanno

dimostrato che l'integrazione di farmaci biologici alla chemioterapia convenzionale permette un significativo incremento delle risposte e una riduzione del rischio di progressione, in particolare nei casi avanzati. L'orientamento per il futuro è volto a ridurre progressivamente l'utilizzo dei chemioterapici tradizionali a favore di strategie immunoterapiche selettive, mantenendo sempre alta l'attenzione sul monitoraggio a lungo termine degli esiti in termini sia di efficacia sia di sicurezza, dal momento che i dati sugli effetti avversi tardivi sono tuttora in evoluzione.

## Linfomi non Hodgkin

Maria Elena Nizzoli<sup>1</sup>, Stefano Luminari<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Ematologia, AUSL IRCCS di Reggio Emilia – [mariaelena.nizzoli@ausl.re.it](mailto:mariaelena.nizzoli@ausl.re.it)

<sup>2</sup>Università di Modena e Reggio Emilia - Reggio Emilia – [sluminari@unimore.it](mailto:sluminari@unimore.it)

LINFOMI NON HODGKIN	
Incidenza	Nel 2024 sono state stimate circa 13.271 nuove diagnosi (uomini = 7.321; donne = 5.950)
Mortalità	Nel 2022 sono stati stimati 5.800 decessi (uomini = 3.300; donne = 2.500)
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	67% negli uomini e 70% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	83% negli uomini e 85% nelle donne
Prevalenza	Sono 166.700 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di linfoma non-Hodgkin (uomini = 85.300; donne = 81.400)

I linfomi non Hodgkin (LNH) rappresentano un eterogeneo gruppo di neoplasie del sistema immunitario che originano dai linfociti di tipo B, T o NK e che possono avere un comportamento indolente o aggressivo. Il linfoma aggressivo più frequente è il linfoma B diffuso a grandi cellule (DLBCL), mentre le forme indolenti più frequenti sono il linfoma follicolare, il linfoma marginale e la leucemia linfatica cronica. I linfomi T e NK sono più rari. Con poche eccezioni, i LNH coinvolgono prevalentemente soggetti di età medio-avanzata (due terzi dei pazienti alla diagnosi ha un'età superiore a 60 anni), colpendo in egual misura uomini e donne. Dopo una fase di incremento significativo di incidenza registrato negli anni '90, il numero di nuovi casi si è stabilizzato nel tempo a valori di poco inferiori ai 20 casi su 100.000 abitanti. I LNH sono compresi tra i 10 tumori più frequenti in Italia rappresentando circa il 3% circa di tutte le neoplasie. Ad oggi il principale fattore di rischio per lo sviluppo di LNH è l'immunosoppressione, che può essere secondaria ad infezione da HIV, o indotta da farmaci, come nel caso di soggetti sottoposti a trapianto di organo solido. Lo sviluppo di LNH è stato anche correlato con la presenza di infezioni croniche da agenti infettivi come il virus di Epstein-Barr, *Helicobacter Pylori* ed epatite C. Inoltre, anche lo stato infiammatorio cronico caratterizzante alcune patologie autoimmuni è stato correlato ad un

aumentato rischio di LNH. Meno chiara è la relazione con l'esposizione a sostanze tossiche come pesticidi e derivati del benzene. I LNH non sono considerati patologie ereditarie. Per nessuno tra i LNH esistono programmi di prevenzione primaria e il riscontro della malattia avviene generalmente in maniera casuale per la comparsa di una tumefazione linfonodale o come riscontro incidentale in corso di accertamenti.

L'analisi della mortalità mostra una significativa riduzione dei tassi standardizzati a partire dai primi anni 2000. Il parallelo incremento della sopravvivenza registrato soprattutto per i LNH a cellule B consente di correlare la riduzione della mortalità con l'introduzione di terapie efficaci e in particolare di immunoterapie.

L'effetto combinato tra incidenza stabile e mortalità in calo determina dati di prevalenza che mostrano un incremento annuale pari all'8% circa. È importante sottolineare la notevole variabilità di andamento clinico tra i diversi sottotipi di LNH, con sopravvivenze a 5 anni superiori al 90% per alcuni linfomi indolenti a cellule B, e con sopravvivenze nettamente inferiori per malattie più aggressive come i più rari linfomi a cellule T/NK.

Come tutte le neoplasie ematologiche, anche i LNH sono considerati malattie disseminate e il loro trattamento si può avvalere dell'utilizzo di chemioterapia, immunoterapia e, in alcuni casi, radioterapia. In linea generale, si parla di obiettivo curativo e di terapia non dilazionabile nel contesto dei linfomi aggressivi, mentre le forme indolenti, soprattutto se in stadio non iniziale, sono ad oggi considerate non curabili. In quest'ultimo caso, l'intervento terapeutico si attua nel momento in cui la presenza della malattia determina sintomatologia nel paziente e l'obiettivo è quello di risolvere la sintomatologia inducendo una remissione di malattia che, seppur di ottima qualità, non esclude la possibilità di successiva recidiva, anche a lungo termine.

Le principali novità sui LNH riguardano gli aspetti terapeutici. Il panorama farmacologico si sta infatti sempre più arricchendo di immunoterapie mirate contro specifici bersagli molecolari caratterizzanti la neoplasia a scapito della meno selettiva chemioterapia convenzionale, che in alcuni contesti, come nel trattamento della leucemia linfatica cronica, è addirittura stata del tutto sostituita dalle nuove terapie. Tra le immunoterapie, le due più importanti novità nella terapia dei LNH sono rappresentate da nuovi anticorpi/anticorpi bispecifici e dalla terapia cellulare con linfociti T ingegnerizzati (CAR-T). Gli anticorpi bispecifici sono molecole in grado di legarsi contemporaneamente alle cellule del sistema immunitario e alle cellule tumorali inducendone la distruzione. Questi farmaci hanno dimostrato elevata efficacia nel trattamento di LNH sia aggressivi che indolenti e alcune di queste molecole sono già attualmente in uso in Italia per i pazienti recidivati/refrattari dopo precedenti trattamenti. Oltre ad essi, altri anticorpi specifici per obiettivi diversificati rispetto alle terapie già disponibili e anticorpi immunoconiugati (ovvero in grado di fare entrare sostanze tossiche nella cellula tumorale) stanno dimostrando importanti dati di efficacia contro varie tipologie di linfoma e alcuni di questi farmaci sono recentemente stati introdotti nell'armamentario terapeutico italiano. La terapia CAR-T consiste in una modifica genetica dei linfociti T del paziente, che vengono indotti ad eliminare le cellule neoplastiche una volta reinfusi. Inizialmente sviluppata per pazienti affetti da DLBCL plurirecidivato/refrattario, questa terapia si è dimostrata essere in grado di fare riconsiderare la possibilità di ottenere la guarigione in pazienti che storicamente sarebbero stati candidati a



terapie palliative. La terapia CAR-T è attualmente disponibile in Italia per due linfomi aggressivi di tipo B (DLBCL e linfoma mantellare) e per un linfoma indolente (linfoma follicolare), sempre nel contesto della malattia recidivata/refrattaria. Inoltre, sono in fase avanzata di sviluppo ulteriori classi di immunoterapie dirette contro meccanismi di sopravvivenza delle cellule neoplastiche, aprendo sempre maggiori orizzonti di cura per queste patologie. Guardando al futuro, parallelamente all'entusiasmo per la disponibilità di opzioni terapeutiche sempre più mirate, la comunità scientifica sta ponendo molta attenzione nella comprensione del profilo di tossicità di questi nuovi farmaci, sia a breve che a lungo termine, e sta compiendo sforzi per rendere le terapie logisticamente più accettabili sia per il paziente che per i reparti ospedalieri deputati alla loro somministrazione.

## Leucemie

Hillary Catellani<sup>1</sup>, Stefano Luminari<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ematologia, AUSL IRCCS di Reggio Emilia – [hillary.catellani@ausl.re.it](mailto:hillary.catellani@ausl.re.it)

<sup>2</sup>Università di Modena e Reggio Emilia, AUSL IRCCS di Reggio Emilia – [sluminari@unimore.it](mailto:sluminari@unimore.it)

LEUCEMIE	
<b>Incidenza</b>	Nel 2025 sono state stimate circa 9.230 nuove diagnosi di leucemie (uomini = 5.450; donne = 3.780)
<b>Mortalità</b>	Nel 2025 sono stati stimati 7.100 decessi (uomini = 3.950; donne = 3.150)
<b>Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi</b>	50% negli uomini e 49% nelle donne
<b>Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi</b>	68% negli uomini e 67% nelle donne
<b>Prevalenza</b>	Sono 89.200 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di leucemia (uomini = 48.500; donne = 40.700)

Il termine “leucemia” deriva dal greco antico, combinando i termini leukos (λευκός), “bianco”, e haima (αἷμα), “sangue”. Si tratta di un gruppo eterogeneo di neoplasie ematologiche che possono essere classificate in forme acute o croniche, a seconda della rapidità e aggressività della progressione, e in linfatiche o mieloidi, in base alla cellula clonale di origine. Sebbene a livello epidemiologico vengano talvolta considerate come un'unica entità, sul piano diagnostico, clinico e terapeutico è fondamentale distinguere tra le diverse forme, poiché esse presentano prognosi e strategie di trattamento profondamente differenti.

Le leucemie acute, comprendenti la leucemia linfoblastica acuta (LLA) e la leucemia mieloide acuta (LMA), sono caratterizzate da un decorso rapidamente progressivo e da una prognosi severa, richiedendo trattamenti intensivi quali chemioterapia, immunoterapia e, in casi selezionati, trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche. Negli ultimi anni, l'avvento di terapie target e di immunoterapie innovative

ha determinato un miglioramento significativo della sopravvivenza, modificando gli algoritmi terapeutici tradizionali.

La LLA presenta un andamento bimodale, con un picco d'incidenza in età pediatrica tra i 2 e i 5 anni e un successivo incremento dopo i 65 anni. L'età di insorgenza rappresenta un determinante prognostico fondamentale, con esiti generalmente più favorevoli nei pazienti pediatrici. La cellula di origine è di tipo B nell'80% dei casi e di tipo T nel restante 20%. Negli ultimi anni, l'introduzione di farmaci a bersaglio molecolare ha profondamente modificato l'approccio terapeutico, riducendo la tossicità della chemioterapia tradizionale e migliorando prognosi e qualità di vita. Il blinatumomab, anticorpo bispecifico antiCD19/CD3, ha dimostrato benefici significativi non solo nei pazienti recidivati o refrattari, ma anche quando integrato precocemente nei regimi terapeutici, con sopravvivenze mediane superiori nei sottogruppi ad alto rischio e tassi elevati di negatività della malattia minima residua. In parallelo, le terapie con cellule CART antiCD19, inizialmente riservate ai casi refrattari, hanno raggiunto percentuali di sopravvivenza a tre anni superiori al 60% con plateau duraturi e sono oggi oggetto di valutazione per un impiego in linee sempre più precoci, a conferma della tendenza ad anticipare l'utilizzo delle terapie target nel percorso di cura della LLA.

La LMA è la forma più comune di leucemia acuta nell'adulto, con un'incidenza di 3-4 casi ogni 100.000 individui/anno e un'età mediana alla diagnosi di 68 anni. Nonostante il decorso rapidamente evolutivo e la prognosi sfavorevole, i recenti progressi terapeutici hanno migliorato la sopravvivenza. L'introduzione di farmaci a bersaglio molecolare, combinati alla chemioterapia standard, l'utilizzo di schemi a ridotta tossicità nei pazienti anziani e il monitoraggio della malattia minima residua hanno contribuito a questi risultati. In particolare, la combinazione venetoclaxipometilanti (azacitidina o decitabina) ha raggiunto tassi di remissione completa superiori al 60% nei non eleggibili a chemioterapia intensiva. Le terapie target per mutazioni FLT3 e IDH1 hanno ulteriormente ampliato le opzioni nei casi ad alto rischio o refrattari. Infine, la terapia di mantenimento, in particolare con agenti ipometilanti orali, ha mostrato efficacia nel prolungare la remissione e ritardare la recidiva nei pazienti non candidati a trapianto.

Le leucemie croniche sono neoplasie caratterizzate da un andamento clinico lento e progressivo che consente l'utilizzo di trattamenti farmacologici mirati a controllare la malattia senza necessariamente eradicarla. Tali neoplasie includono la Leucemia Linfatica Cronica (LLC) e la Leucemia Mieloide Cronica (LMC).

La LLC, derivante da linfociti B maturi, rappresenta circa il 30% delle leucemie nei Paesi occidentali, con un picco d'incidenza tra i 60 e i 70 anni. Il decorso della malattia è in genere indolente, tuttavia una parte dei pazienti richiede trattamento. La chemioimmunoterapia è stata progressivamente sostituita da inibitori della tirosin chinasi di Bruton (BTK) e da venetoclax, antiBCL2, che hanno rivoluzionato l'approccio terapeutico. Le attuali strategie si basano su schemi continuativi (BTK) o a durata fissa (venetoclax-anticorpo monoclonale), scelti in base a fattori clinico-molecolari (es. TP53, del 17p) e tollerabilità. La valutazione della malattia minima residua (MRD) è sempre più utilizzata per guidare la durata della terapia e monitorare la risposta.

La LMC è una neoplasia mieloproliferativa caratterizzata dalla proliferazione clonale incontrollata di cellule mieloidi nel midollo osseo e nel sangue periferico, asso-

ciata alla traslocazione t(9;22) e alla conseguente formazione del cromosoma Philadelphia, che codifica per la proteina di fusione BCR-ABL1. Rappresenta circa il 15–20% di tutte le leucemie, con un'incidenza di 1–2 casi ogni 100.000 individui/anno, colpisce prevalentemente l'adulto e presenta un decorso progressivo. L'introduzione degli inibitori della tirosin chinasi (TKI) ha trasformato radicalmente la prognosi della malattia, consentendo remissioni molecolari profonde e prolungate, con sopravvivenze a 10 anni superiori all'85%. I TKI di seconda e terza generazione trovano indicazione soprattutto nei pazienti a più alto rischio. Negli ultimi anni, si è affermato il concetto di remissione libera da trattamento (treatment-free remission, TFR), possibile in pazienti selezionati che abbiano raggiunto e mantenuto una risposta molecolare profonda per almeno due anni. In questi casi, la sospensione controllata della terapia, effettuata sotto stretto monitoraggio molecolare, consente di mantenere la remissione anche in assenza di trattamento. La TFR rappresenta oggi un obiettivo concreto, con importanti vantaggi sia in termini di qualità della vita per il paziente — grazie alla riduzione della tossicità cronica — sia sul piano farmaco-economico, grazie alla diminuzione dei costi associati alla terapia a lungo termine.

L'interpretazione dei dati epidemiologici relativi alle leucemie risulta complessa se non si considerano le caratteristiche specifiche dei diversi sottotipi. I dati aggregati su incidenza, prevalenza e mortalità possono essere fuorvianti, poiché non riflettono adeguatamente la variabilità clinica delle singole forme. La LMA, per la sua aggressività, incide in modo rilevante sulla mortalità complessiva, oscurando i progressi terapeutici ottenuti, ad esempio, nella LLA in età pediatrica, dove i tassi di guarigione sono elevati, e nelle forme croniche come la LMC e la LLC, che presentano un decorso più indolente. Anche i dati di prevalenza, spesso molto superiori ai casi incidenti, devono essere interpretati alla luce del buon esito clinico e della lunga sopravvivenza associati alle leucemie croniche, grazie all'efficacia delle terapie mirate. Per rappresentare correttamente l'epidemiologia delle neoplasie ematologiche e valutare con precisione l'impatto delle innovazioni terapeutiche è necessario adottare un approccio analitico stratificato per singola forma di malattia. Solo una classificazione clinica dei dati consente di cogliere le peculiarità delle diverse patologie e di comprendere appieno il reale peso epidemiologico e clinico di ciascun sottotipo.

## Neoplasie neuroendocrine dell'apparato digerente

Francesca Spada<sup>1</sup>, Nicola Fazio<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Divisione di oncologia medica gastrointestinale e tumori neuroendocrini, Istituto Europeo di Oncologia (IEO), IRCCS, Milano

Le neoplasie neuroendocrine (NEN) vengono considerate nel loro complesso neoplasie rare, in quanto la loro incidenza globale è inferiore a 6 nuovi casi/anno per 100.000 individui (definizione europea di tumore raro). Poiché si sviluppano a partire dalla degenerazione delle cellule del sistema neuroendocrino, le NEN possono insorgere praticamente in qualsiasi distretto corporeo. Il termine NEN include forme ben differenziate, chiamate tumori (NET, neuroendocrine tumor) e scarsamente differen-

ziate, chiamate carcinomi (NEC, neuroendocrine carcinoma). Più frequentemente i NET si sviluppano nel tratto gastroenteropancreatico (GEP), in particolare nel piccolo intestino, mentre i NEC sono più spesso polmonari (il microcitoma polmonare rappresenta circa il 90% dei NEC). I NET rappresentano la stragrande maggioranza delle NEN. I GEP NET, perciò, sono le forme più frequenti di NET. Nel tratto GEP la probabilità che una NEN sia un NET è molto elevata (circa l'80% dei casi).

Dal punto di vista anatomico-patologico, le GEP NEN vengono classificate, secondo l'edizione più recente della classificazione OMS (2022) in base alla morfologia, in ben e scarsamente differenziate (rispettivamente NET e NEC), e in base al grado (G), in G1, G2 and G3 a seconda del valore di Ki-67 (<3%, 3-20% e >20%, rispettivamente). In sostanza i GEP NET sono sempre ben differenziati, ma possono essere di basso (G1), intermedio (G2) o alto (G3) grado. Al contrario i GEP NEC sono sempre scarsamente differenziati e sempre di alto grado.

La prognosi dei pazienti con GEP NET è migliore rispetto a quella dei pazienti con GEP NEC. Sul piano clinico, i GEP NET sono definiti funzionanti e non funzionanti, a seconda che siano o meno associati ad una sindrome clinica. I GEP NET funzionanti rappresentano una minoranza di casi e più spesso si associano alla sindrome da carcinoidi, soprattutto quando sono di origine ileale e metastatici al fegato.

I GEP NET, in particolare quelli pancreatici, possono essere associati ad alcune sindromi ereditarie, più spesso alla MEN-1. Inoltre, i NET pancreatici possono insorgere anche nell'ambito della sindrome di Von Hippel Lindau (VHL).

La diagnosi di GEP NEN può avvenire in seguito a sintomatologia specifica, relativa a sintomi da effetto massa o alla sindrome associata alla NEN, oppure incidentalmente in pazienti asintomatici durante esami eseguiti per altre ragioni. L'incidenza dei piccoli "incidentalomi", soprattutto pancreatici di piccole dimensioni (in genere <2 cm) e localizzati, è in progressivo aumento, probabilmente a causa del miglioramento delle tecniche diagnostiche di *imaging*. Ciò riguarda anche i piccoli "incidentalomi" gastroduodenali e rettali (<1 cm), diagnosticati durante manovre endoscopiche effettuate per altre ragioni. La diagnosi incidentale di NEN, tuttavia, può riguardare anche forme molto avanzate.

È importante accertarsi che la diagnosi istologica o citologica riguardi una NEN pura e che riporti dati morfologici, immunoistochimici e di grading. Una revisione patologica centralizzata da parte di un patologo dedicato alle NEN, che faccia parte di un gruppo multidisciplinare dedicato alle NEN, è fortemente consigliata.

La stadiazione e la caratterizzazione delle GEP NEN viene effettuata con imaging morfologico (TC, RM, ecografia, ecoendoscopia, endoscopia) e funzionale (PET/TC per i recettori della somatostatina [SSTR], PET/TC con FDG).

È fortemente raccomandato e cruciale per l'impostazione della strategia terapeutica che ogni paziente con GEP NEN o sospetto tale venga incanalato nel percorso diagnostico terapeutico (PDTA) nell'ambito di un gruppo multidisciplinare dedicato alla patologia. In Italia esistono Centri accreditati per le GEP NEN dalla Società Scientifica Europea dei Tumori Neuroendocrini (ENETS) e dalla Rete Europea dei Tumori Rari Solidi dell'Adulto (EURACAN). La Rete Italiana Tumori Rari riconosce come Centri hub per i NET quelli accreditati da EURACAN. Tutti questi Centri dovrebbero avere un gruppo multispecialistico dedicato alle NEN, comprendente almeno i seguenti spe-

cialisti: oncologo, endocrinologo, gastroenterologo, chirurgo, medico nucleare, patologo, radiologo, radiologo interventista.

Per il trattamento di un paziente con GEP NEN vari fattori clinici vanno considerati e discussi all'interno di un gruppo multidisciplinare dedicato. In particolare, hanno un forte peso decisionale i seguenti fattori: la morfologia (ben vs. scarsamente differenziato), il grado (basso/intermedio vs. alto), l'istotipo della neoplasia (neoplasia pura vs. mista), la presenza o meno di sindrome clinica (funzionante vs. non funzionante), l'espressione funzionale dei recettori della somatostatina (PET-SSTR positiva vs. negativa), l'obiettivo della cura (controllo della sindrome vs. controllo della crescita tumorale nel tempo vs. citoriduzione/debulking relativo o assoluto). Fattori importanti benché non cruciali sono: PET-FDG positiva vs. negativa, sintomi correlati al tumore come effetto massa presenti o assenti, sindrome ereditaria presente o assente. Ovviamente fattori trasversali come il performance status e le comorbidità conservano il loro ruolo fondamentale, come in altri campi dell'oncologia.

Il trattamento di un GEP NET localizzato di basso grado può essere chirurgico o endoscopico a seconda delle caratteristiche. I GEP NET localmente avanzati vengono valutati per chirurgia radicale. I GEP NEC localmente avanzati vengono discussi per chemioterapia pre-, peri o post-operatoria. I GEP NET metastatici possono ricevere vari tipi di terapia sistemica. Quelle specificamente approvate sono: l'analogo della somatostatina (octreotide o lanreotide), la terapia radiorecettoriale con <sup>177</sup>Lutezio-DOTA-TATE, everolimus, sunitinib (quest'ultimo solo per i pancreatici). La chemioterapia con alchilanti (temozolomide o streptozotocina), più o meno associati a fluoropirimidine, viene più spesso considerata per i NET del pancreas. La chemioterapia con fluoropirimidine + oxaliplatino è una valida alternativa nei NET pancreatici ed è spesso preferita nei NET del tratto gastroenterico. A marzo 2025 la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato il cabozantinib nel trattamento di pazienti adulti e pediatrici (> 12 anni) con NET del pancreas ed extra-pancreatici, ben differenziati, non resecabili o metastatici precedentemente trattati. A giugno 2025 il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha espresso parere positivo per cabozantinib (piccola molecola che inibisce recettori multipli della tirosin-chinasi come VEGFR, MET, RET) nel trattamento di pazienti adulti con NET del pancreas ed extra-pancreatici non resecabili o metastatici, ben differenziati, in progressione dopo almeno una precedente terapia sistemica definita "standard" diversa dagli analoghi della somatostatina. Il farmaco è stato poi approvato definitivamente dall'EMA a luglio 2025 per questa indicazione. La raccomandazione si basa sui risultati dello studio di fase III CABINET (Alliance A021602) presentati durante il Congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO) nel 2024 e pubblicati nello stesso anno nel New England Journal of Medicine.

Pertanto, cabozantinib è il secondo TKI, dopo sunitinib, ad essere stato approvato nei NET, con la sostanziale differenza che va a coprire una tipologia di tumori più ampia includendo anche i NET extra-pancreatici, polmonari e a sede sconosciuta anche di alto grado.

I GEP NEC metastatici vengono trattati in prima linea con cisplatino o carboplatino in associazione ad etoposide. Nei NEC gastrointestinali il regime FOLFIRINOX viene preferito da alcuni gruppi, con risultati potenzialmente simili, basati su casisti-

che molto inferiori numericamente e su studi dal disegno retrospettivo. Considerata l'assenza di una evidenza assoluta, di sequenze terapeutiche validate, di criteri di priorità basati sull'evidenza, è opportuno considerare sempre la disponibilità di studi clinici per pazienti con GEP NEN avanzate.

Con l'edizione 2024 le NEN vengono inserite per la prima volta ne "I numeri del cancro". I dati epidemiologici AIRTUM più recenti relativi alle GEP NEN risalgono alla pubblicazione del 2016 "I tumori rari in Italia" sul giornale "Epidemiologia e Prevenzione", Supplemento 2 Numero 1. Da questo rapporto emerge che, in Italia, nel 2010 circa 25.000 persone fossero affette da NEN, con una sopravvivenza maggiore per i NET che per i NEC.

Tuttavia, considerato il sorprendente dato di incidenza dei NEC superiore a quello dei NET, nel 2023 è stato costituito un gruppo di lavoro AIRTUM/ITANET che ha effettuato un'analisi dettagliata di 1.325 casi di GEP NEN, dal 2012 al 2020, dopo aver strutturato e condiviso linee-guida di revisione dei casi precedentemente identificati come NEC non altrimenti specificati (*not otherwise specified*, NOS). I dati riportati di seguito sono, pertanto, relativi all'esito di quest'ultimo lavoro. Le GEP NEN rappresentano un gruppo di neoplasie rare ed eterogenee con un'incidenza stimata di 2,99 casi/100.000 abitanti/anno (dati di 9 Registri AIRTUM relativi al periodo 2012-2020), e rappresentano circa lo 0,5% dei tumori dell'adulto. In Italia nel 2024 sono attesi circa 1.738 nuovi casi (908 tra gli uomini e 830 nelle donne). L'incidenza dei NET è pari a 2,16 casi/100.000 abitanti/anno, mentre quella dei NEC è pari a 0,69 casi/100.000 abitanti/anno. L'incidenza delle NEN è più alta nei maschi (3,16 rispetto a 2,76 casi/100.000 abitanti/anno nelle femmine) e nella popolazione anziana (supera gli 8 casi/100.000 abitanti/anno nella popolazione over 65). L'incidenza di NET e NEC varia in base alla sede: le sedi più comuni per i NEC sono il pancreas, il colon e lo stomaco (con rispettivamente 0,17- 0,12 e 0,11 casi/100.000 abitanti/anno) mentre le sedi più comuni per i NET sono il pancreas e l'intestino tenue (con rispettivamente 0,62 e 0,57 casi/100.000 abitanti/anno). Data la biologia e l'andamento clinico, si attendono ulteriori dati epidemiologici rappresentativi delle GEP NEN come quelli di prevalenza e sopravvivenza.

Infine, nonostante i notevoli passi in avanti fatti in ambito diagnostico e terapeutico nel corso dell'ultimo decennio, l'assenza di sintomi da effetto massa da parte del tumore o legati ad una sindrome clinica, ancora oggi, rendono ragione del ritardo diagnostico e dell'aumento del rischio di diffusione metastatica a distanza. Pertanto, ci si auspica che la ricerca nei prossimi anni possa portare a nuove opzioni di cura sempre più mirate al paziente ed alla neoplasia da integrarsi alle terapie già validate ed ottimizzare la strategia terapeutica dei pazienti con GEP-NEN.

## Ringraziamenti

Si ringrazia il gruppo di lavoro AIOM/ITANET nelle persone di Annalisa Trama (Epidemiologia INT Milano), Massimo Milione (patologo INT Milano e membro direttivo ITANET), Fabrizio Stracci (Presidente AIRTUM), Francesco Panzuto (Presidente ITANET), Francesco Cuccaro (AIRTUM), Rosalba Amodio (AIRTUM), Mara Pesce (AIRTUM), Adele Caldarella (AIRTUM), Alice Bernasconi (Epidemiologia INT), Paolo Contieri (Epidemiologia INT), Andrea Tittarelli (Epidemiologia INT).

# 4 ETICA E DIRITTI - OLTRE I NUMERI

## Fine Vita: la cura oltre la malattia

---

A cura di Lorenzo Belluomini<sup>1</sup>, Angela Toss<sup>2</sup>, Vittorina Zagonel<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Oncologo medico, Sezione di Biomedicina di Innovazione - Area Oncologica, Dipartimento di Ingegneria per la Medicina di Innovazione (DIMI), Università di Verona e Azienda Ospedaliero-Universitaria Integrata di Verona, Verona

<sup>2</sup> Oncologo medico, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università di Modena e Reggio Emilia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Modena

<sup>3</sup> Oncologo medico, Comitato scientifico AIOM, Padova

*“Non c'è vento favorevole per chi non sa dove sta andando”. Seneca*

### Il contesto

La gestione del Fine Vita in oncologia è stato oggetto delle giornate dell'etica promosse dall'AIOM tenutesi a Lecce il 19-20 Settembre 2025<sup>1</sup>.

Questo evento è stato preceduto da una survey promossa da AIOM con la partecipazione della Società Italiana di Cure Palliative (SICP), Società Italiana Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI), Società Italiana di Psico-Oncologia (SIPO), Società Italiana di Chirurgia Oncologica (SICO) e Associazione Italiana di Radioterapia e Oncologia Clinica (AIRO), sui temi del Fine Vita, indetta online da aprile a luglio 2025, alla quale hanno aderito 562 operatori (89% del campione costituito da medici)<sup>2</sup>.

Oltre alla presentazione dei dati della survey, le giornate a Lecce sono state l'occasione per un **confronto interdisciplinare su questi temi complessi e molto dibattuti**, che ha visto la partecipazione di filosofi, bioeticisti, sociologi, giuristi, psicologi, assistenti spirituali, medici oncologi, palliativisti, anestesisti, infermieri, familiari, malati, associazioni di malati e caregiver<sup>1</sup>.

**A livello mondiale**, in base alle diverse legislazioni vigenti, il Fine Vita è normato secondo modalità diverse. Una panoramica della situazione attuale la possiamo desumere dal report di *Nuffield trust* dell'agosto 2025 (Fig. 35)<sup>3</sup>. Un ulteriore recente report internazionale prodotto dall'OECD (*Organisation for Economic Co-operation and development*), che opera in oltre 100 Paesi nel mondo (molti tra questi europei), con l'obiettivo di definire politiche migliori per vite migliori, registra le principali criticità presenti nel Fine Vita:



- 1) meno del 40% dei malati che ne hanno bisogno riceve le cure palliative;
- 2) le cure offerte non corrispondono ai desideri dei malati;
- 3) la qualità delle cure è scarsa;
- 4) solo ¼ dei pazienti definisce le disposizioni anticipate di trattamento (DAT), e
- 5) tra il 10 e il 25% dei malati anziani che muoiono (il 50% in ospedali per acuti), non riceve adeguato supporto per il controllo dei sintomi e supporto psicologico<sup>4</sup>.

Il report pone l'attenzione anche sulle inadeguate risorse economiche assegnate alle cure di Fine Vita (nei paesi OCSE, la spesa ospedaliera varia tra il 32% e il 67% della spesa per le cure di Fine Vita), così come alla insufficiente ricerca scientifica in questo setting, sia dal punto di vista clinico-farmacologico che organizzativo. Meno del 30% dei Paesi coinvolti ha un programma nazionale di ricerca in cure di Fine Vita. Tutto ciò, nonostante i benefici già ampiamente dimostrati, derivanti da un utilizzo precoce delle cure palliative e di una assistenza olistica nel Fine Vita (migliore qualità di vita, riduzione dei costi per ridotto accesso ad ospedali per acuti, diminuito uso di farmaci inappropriati, setting di cura più consoni ai desideri e alla condizione del malato)<sup>4</sup>.

**In Italia, la Legge 219/2017** ha rappresentato una svolta legislativa fondamentale, sancendo il diritto alle DAT per tutti i cittadini e introducendo il concetto di Pianificazione Condivisa delle Cure (PCC) per i malati affetti da patologia cronica e invalidante<sup>5</sup>. È necessario enfatizzare l'unicità di questo strumento in grado di dare voce alle persone malate ed ai loro bisogni in ogni contesto e lungo tutto il percorso di cura, valorizzando l'unicità della persona. Inoltre, la PCC pone l'accento sulla condivisione di un progetto all'interno di una relazione che cura, tra chi chiede e chi offre aiuto (*"Il tempo della comunicazione costituisce tempo di cura"*). La PCC richiede anche di ripensare modelli organizzativi innovativi dei servizi sanitari e socioassistenziali, flessibili e capaci di rispondere efficacemente alle sfide emergenti della società che cambia<sup>6</sup>. La sentenza della Corte costituzionale italiana n.242 del 2019 ha definito inoltre le condizioni necessarie per rendere lecita la richiesta di aiuto a morire (eutanasia o suicidio medicalmente assistito): presenza di grave sofferenza fisica o psicologica, capacità di prendere decisioni libere e consapevoli, patologia irreversibile, dipendenza da trattamenti di sostegno vitale. Il paziente inoltre deve essere informato delle possibili soluzioni alternative, in particolare l'accesso alle cure palliative e alla sedazione palliativa<sup>7,8</sup>.

Nonostante tutto ciò, rimane marginale tra i cittadini e gli operatori sanitari la conoscenza della legge 219 e ancor più la sua applicazione sistematica nella pratica clinica.

Le esperienze della Regione Toscana ed Emilia-Romagna in Italia, ma anche la ben più lunga tradizione Svizzera, presentate al convegno di AIOM, mostrano che farsi carico delle richieste di aiuto a morire da un punto di vista sanitario è complesso, doloroso, ma indispensabile<sup>1</sup>. Anche il linguaggio spesso non è condiviso, e la distinzione tra eutanasia (azione diretta di un medico che induce la morte, su richiesta del paziente, tramite somministrazione di farmaci letali) e suicidio medicalmente assistito (atto di porre fine alla propria esistenza in modo consapevole mediante autosomministrazione di dosi letali di farmaci) non è compresa da tutti. È emerso chiaramente come sia **difficile trovare consenso sull'utilizzo delle parole e del loro significato**. Univoco però rimane il concetto che la richiesta di porre fine alla vita sia volta ad accelerare un



processo percepito e considerato dalla persona come gravemente penoso: i motivi che muovono la decisione sono la mancanza di speranza, ed il significato e senso della vita. Non si tratta solo di sofferenza intollerabile, ma di **una vita divenuta intollerabile**<sup>1</sup>.

Anche la **dimensione spirituale**, narrativa e psicologica assume un ruolo centrale nell'accompagnamento al Fine Vita, integrandosi agli aspetti clinici e normativi per offrire un sostegno globale al paziente, ai suoi familiari e a tutto il team assistenziale<sup>9</sup>. La spiritualità, intesa come ricerca di senso, fornisce al malato speranza e lo aiuta a dare significato alla vita anche di fronte alla sofferenza, riportandolo a soffermarsi sui valori fondamentali ed al mistero dell'esistenza<sup>8</sup>. L'effettivo accompagnamento spirituale rimane però ancora scarsamente offerto in oncologia (range variabile dal 9 al 51% dei pazienti), evidenziando ancora un **divario rilevante tra bisogni e risposte organizzative**<sup>10</sup>.



**FIGURA 35.** Chi accede all'aiuto medico a morire? Panoramica internazionale\*.

\*Adattata con Biorender.com da Scobie S et Nuffield Trust 2025, al.

Le testimonianze provenienti dagli hospice sottolineano inoltre come il lavoro multidisciplinare, l'ascolto empatico e il supporto psicologico – rivolto anche a familiari e operatori – siano determinanti per sostenere il paziente nell'elaborare il suo percorso, prevenire il sentimento di isolamento e ridurre situazioni di *moral distress* che frequentemente emergono per conflitti etici o limiti organizzativi<sup>11</sup>. Questo disagio, che può colpire profondamente il personale sanitario, necessita di **strategie di supporto mirate e formazione continua** per garantire benessere e coesione dei gruppi di cura, nonché per favorire il racconto e la normalizzazione del tema morte: **elementi ritenuti essenziali per coltivare una consapevolezza diffusa, ridurre l'incertezza e il carico emotivo, e promuovere la dignità della persona fino agli ultimi momenti di vita**<sup>12</sup>.

Tutto questo richiede operatori sanitari capaci di mettersi in gioco per rispondere a questa sfida, attraverso l'acquisizione di competenze di ascolto e comunicative-relazionali, la capacità di valorizzare, rispettare e condividere le decisioni all'interno del *team*, capacità di giudizio morale, la volontà di fare il bene, coraggio di fermarsi quando le terapie antitumorali non sono più efficaci, privilegiando il dialogo, la vicinanza, le cure palliative (significato di **therapeia: proteggero, onoro, mostro rispetto verso qualcuno che ha valore**, e solo alla fine cura medica. Pertanto non smetto mai di curare). In questo contesto la bioetica diventa una chiave per promuovere una riflessione su significato e implicazioni della sofferenza di malati e operatori in ambito sanitario, e uno strumento utile per dare senso a tutto questo<sup>13,14</sup>.

In Tabella 26 vengono rappresentate le principali questioni emergenti al convegno e le evidenze ad esse correlate, in parte desunte dalla survey, in parte dalla letteratura.

**TABELLA 26.** Il decalogo del fine vita, per una cura oltre la malattia.

Aspetti	Descrizione	Dati/Evidenze principali
Legge 219/2017	Presupposto per l'attivazione della PCC, per conoscere i desideri del malato per il Fine Vita	Il 30% dei clinici italiani dichiara di non conoscere la legge, il 35% abbastanza, il 35% bene
Comunicazione medico-malato	Processo difficile e complesso; la disponibilità all'ascolto è un pre-requisito per una relazione che cura. Necessario imparare a comunicare e condividere anche l'incertezza dei risultati	Fondamentale per ogni fase del percorso di cura come condizione necessaria per garantire scelte consapevoli, ridurre l'ansia, pianificare il Fine Vita
Riconoscimento e rispetto della dignità di ogni persona	Sulla base dei principi etici di beneficenza, autonomia e giustizia	Beneficenza: appropriatezza e proporzionalità. Autonomia: diritto di scegliere (di sapere o di non sapere), consenso informato, DAT e PCC. Giustizia: efficace utilizzo di risorse, equo accesso, equa considerazione degli interessi, non discriminazione
Dare il giusto senso alle parole	"Le parole non sono mai solo parole: sono fatti che costruiscono gli ambienti umani. Possono collegare o dividere, servire la verità o servirsene. Dobbiamo disarmare le parole, per disarmare le menti e disarmare la Terra"	Rispetto, umiltà e ascolto; Speranza verso illusione; Presa in cura, e non presa in carico; Aiuto (medico) a morire e non eutanasia; Morire assistito e non morte assistita; Qualità del lutto

<b>Con-senso</b>	Generare senso insieme. Elemento cardine della relazione che cura e della condivisione del percorso di trattamento	Gli oncologi sovrastimano ciò che ha compreso il malato; verificare sempre la comprensione delle informazioni date
<b>Pianificazione condivisa delle cure (PCC)</b>	Processo dinamico, continuo e condiviso, che consente alla persona malata di esprimere i propri desideri dopo essere stata correttamente informata, e di aggiornarli nel tempo	Il 92% dei clinici italiani la ritiene attuabile nei malati oncologici, ma solo il 36% la definisce nella pratica clinica
<b>Consapevolezza della prognosi</b>	Favorisce un accesso precoce alle cure palliative, migliora la qualità delle cure e la relazione medico-malato, riduce la depressione, e garantisce un Fine Vita coerente con i desideri della persona malata	Il 71% dei clinici italiani dichiara di informare sempre o abbastanza spesso il malato sulla prognosi. Solo il 10% dei malati risulta pienamente consapevole, il 41% ha una consapevolezza imprecisa
<b>Cure palliative (CP)</b>	Indice di qualità dell'assistenza, evitano l'accanimento terapeutico e l'abbandono. Il team di CP va coinvolto precocemente	Nel mondo il 40% dei malati che necessitano di CP a Fine Vita le ricevono. Il 13,5% dei clinici italiani dichiara di non aver attivato le CP, il 42% di averle attivate tra il 75 e il 100% dei casi, il 13,5% di averle attivate sempre
<b>Supporto spirituale</b>	La ricerca di senso. La sofferenza spirituale è correlata ad ansia e depressione	Solo il 17% dei malati si sente supportato spiritualmente. Necessario riconoscere il bisogno e implementare il servizio
<b>Bisogni emergenti</b>	Ripensare modelli organizzativi più consoni alle esigenze della società: invecchiamento della popolazione, anziani fragili con comorbidità, vivono soli, scarse risorse economiche	9 milioni di persone in Italia vivono sole (di cui 5 m. anziani); circa il 15% della popolazione, oltre 1/3 dei nuclei familiari; in alcune città d'Italia raggiungono oltre il 40% della popolazione
<b>Quando l'oncologo si deve fermare</b>	Overtreatment è causato da fattori psicologici, culturali e bias cognitivi di pazienti, oncologi e familiari. Un setting in cui le paure del paziente si sommano alle paure di operatori e familiari	Studio in 78.446 pazienti: nessun beneficio in OS, aumento degli eventi avversi, riduzione della qualità di vita. Linee guida ESMO e ASCO su comunicazione e assistenza nel Fine Vita
<b>Trattamenti antitumorali nell'ultimo mese di vita</b>	Indicatore di scarsa qualità dell'assistenza. Ritardano l'accesso alle CP, aumentano gli accessi in PS e i ricoveri inappropriati. Danno per il paziente, per gli operatori, per i servizi, e danno economico	In letteratura il 10-40% dei malati li riceve. Il 26% dei clinici italiani dichiara che li pratica sempre o spesso, il 34% occasionalmente, il 26% raramente, il 14% mai. Necessario l'uso sistematico di strumenti di valutazione della prognosi
<b>Sedazione palliativa</b>	Terapia eticamente e clinicamente indicata, finalizzata a migliorare la qualità della vita e della morte, attraverso il controllo di sintomi refrattari che causano sofferenza intollerabile	Il 25-33% dei malati oncologici in cure palliative necessita di sedazione. Il 9% dei clinici italiani dichiara di attuarla raramente, il 15% mai, il 17% occasionalmente, il 30% abbastanza spesso, il 29% sempre
<b>Proporzionalità delle cure e desistenza terapeutica</b>	Sospensione di trattamenti non più efficaci o non più appropriati. Ho il permesso di sospendere? Mi sono chiesto se era lecito iniziare? La migliore terapia è quella che rispetta la finalità del piano di cura	Il 50,3% dei clinici italiani sostiene che idratazione e nutrizione artificiale sono supporto, il 49,6% trattamenti medici. Solo il 19,4% dei clinici asseconda il malato che chiede di sospendere i trattamenti vitali
<b>Eutanasia/ suicidio medicalmente assistito</b>	Richiesta legata non tanto a sofferenza intollerabile, ma ad una vita divenuta intollerabile	Il 65% dei clinici italiani si è dichiarato favorevole, di cui il 50% in determinate circostanze (sofferenza inaccettabile, scelta consapevole, aspettativa di vita breve)

<b>Decodificare e comprendere il bisogno che sottende la richiesta di morire</b>	Dimensione relazionale, procedure verso bisogni, accertarsi che siano state offerte le CP. Supporto del comitato di bioetica	Il 90% dei clinici italiani ritiene necessaria una legge nazionale che regolamenti il Fine Vita. Documento "per un diritto gentile"
<b>Riconoscere il ruolo del team</b>	La comunicazione all'interno del team garantisce obiettivi condivisi, valuta ogni aspetto e formula il miglior piano di cura. Team è risorsa strategica che garantisce una cura personalizzata e integrata della persona e della famiglia attraverso la complementarità delle competenze	Il 56% dei clinici italiani dichiara di condividere sempre, il 32% abbastanza spesso le decisioni all'interno del team. Lavorare in team si può se si riconosce la dignità di ciascuno. È richiesta sensi-abilità dell'ascolto
<b>Responsabilità</b>	Capacità di fornire risposte, di fare da sponda, richiede di allenare le abilità di comunic-azione, la sensi-abilità dell'ascolto. Richiede di sapersi relazionare attraverso il dialogo, andare oltre, attraversare la soglia, espandere la consapevolezza	Trattare ciascuna alterità riconoscendole pari dignità, equità e rispetto. Nei confronti di pazienti, familiari e colleghi
<b>Operare per la consapevolezza relazionale</b>	Contribuire al cammino di ognuno verso l'ampliamento della consapevolezza della propria unicità e il riconoscimento della pari dignità	Passare dal senso di colpa al senso di responsabilità
<b>Elaborare il lutto</b>	Ultimo atto dell'assistenza al malato a Fine Vita, risente della qualità del decesso del congiunto. Necessità e desiderio di normalità anche a Fine Vita.	Testimonianza positiva del marito di una giovane deceduta, che riferisce come opportunità quella di parlare della morte quando si è in salute, evitando di farci cogliere di sorpresa
<b>Formazione degli operatori</b>	Assume un ruolo strategico per garantire un'assistenza di qualità basata sui principi etici, condivisa con il team e il malato. Rende sostenibile la compassion fatigue e il moral distress degli operatori	Il 34% dei clinici italiani si sente poco o per niente preparato, il 39% abbastanza, il 27% molto, ad assistere il malato nel Fine Vita. Ruolo delle associazioni nella formazione degli operatori
<b>Ruolo delle associazioni</b>	Il Fine Vita del malato oncologico richiede competenze diversificate e percorsi multi e interdisciplinari condivisi	Necessario strutturare programmi e procedure condivise per garantire qualità, appropriatezza e tempestività di intervento. Ruolo strategico nel contribuire alle decisioni istituzionali e legislative

## Conclusioni

L'evento promosso da AIOM sul Fine Vita ha consentito un confronto aperto e partecipato interdisciplinare e tra le diverse Società Scientifiche coinvolte nella presa in carico del malato, facendo emergere forte la necessità di una maggior interazione nella pratica clinica delle diverse figure professionali coinvolte, per il bene della persona malata, ma anche per ridurre lo *stress* e il carico assistenziale ed emotivo degli operatori.

Tutte le Società Scientifiche coinvolte devono promuovere il dialogo, il confronto, la formazione, il supporto e la motivazione di tutti gli attori in campo. Necessario inoltre condividere un progetto unitario tra le Società Scientifiche che le porti ad essere più incisive nelle decisioni istituzionali e che promuovano modelli organizzativi socio-assistenziali più coerenti con le esigenze emergenti nella società che cambia.

## Ringraziamenti

Si ringraziano tutti i partecipanti alla survey AIOM sul Fine Vita, e tutti i partecipanti alle Giornate dell'Etica 2025 promosse da AIOM.

## BIBLIOGRAFIA

1. Associazione Italiana di Oncologia Medica, Fine Vita, La Cura Oltre La Malattia, Giornate dell'Etica in Oncologia, Congresso AIOM, 2025.
2. Report survey AIOM: <https://www.aiom.it/tumori-per-il-90-dei-clinici-serve-una-legge-nazionale-sul-fine-vita-il-63-e-favorevole-alleutanasia-nei-pazienti-oncologici/>.
3. Scobie S et al. Assisted dying in practice. International experiences and implications for health and social care. Nuffield trust, research report august 2025.
4. Sillitti P et al. Time for better care at the end of life OECD Health Policy Studies, OECD Publishing, Paris, 2023.
5. Gazzetta ufficiale della Repubblica Italiana, Legge 22 dicembre 2017 n.219. Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento. Serie generale n.12. del 16.1.2018.
6. Zagonel V et al. Pianificazione condivisa delle cure: come attuarla in ambito oncologico. BioLaw Journal, 2025; Special issue 1: 251-262.
7. Sentenza Corte costituzionale 242 del 2019: <https://www.cortecostituzionale.it/scheda-pronuncia/2019/242>
8. Carrasco-Zafra IM et al. Palliative sedation at the end of life: prevalence, characteristics and possible determinants. BMC Palliat Care 23, 278, 2024.
9. Quinn B, Connolly M. Spirituality in palliative care. BMC Palliat Care 22, 2023.
10. Ripamonti CI, Chelazzi C. Hope and spiritual well-being: two sides of the same coin? Support Care Cancer 32, 708, 2024.
11. Mehlis K et al. High prevalence of moral distress reported by oncologists and oncology nurses in end-of-life decision making. Psycho-oncology, 27(12), 2733-2739, 2018.
12. Viafora C. La scelta più rispettosa: l'argomentazione bioetica basata sull'idea di dignità umana. In Viafora C, Furlan E, Tusino S. Questioni di vita. Un'introduzione alla bioetica, FrancoAngeli, Milano pp 79-106.
13. Furlan E. La desistenza terapeutica è giustificabile sul piano etico? Quaderni dell'Italian Journal of Medicine, 5/5, pp 21-30.
14. Akdeniz M et al. Ethical considerations at the end-of-life care. SAGE Open Medicine, 2021.

## APPROFONDIMENTI

- Ciliberti R et al. End of Life in Italy: Ethical and Legal Perspectives Healthcare 2025, 13, 666.
- Canavan ME et al. Systemic Anticancer Therapy and Overall Survival in Patients With Very Advanced Solid Tumors. JAMA oncology, 10(7), 887-895, 2024.
- Cherny NI Et al. A Taxonomy of the factors contributing to the overtreatment of cancer patients at the end of life. What is the problem? Why does it happen? N Hopw ca it be addressed? ESMO Open 2025;10 (1).
- 58° Rapporto CENSIS sulla situazione sociale del paese/2024 in:[www.censis.it](http://www.censis.it)
- Crawford GB et al. & ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Care of the adult cancer patient at the end of life: ESMO Clinical Practice Guidelines. ESMO open, 6(4), 100225, 2021.
- Linee Guida SICP-SIAARTI sulla Sedazione Palliativa nell'Adulto, Versione 1.1, 2023.
- Gori S, et al. & AIOM Group for the Informed Consent in Medical Oncology. A new informed consent form model for cancer patients: preliminary results of a prospective study by the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). Patient education and counseling, 87(2), 243-249, 2012.
- Lettera di Papa Francesco al Corriere della Sera, 18 Marzo 2025: [https://roma.corriere.it/notizie/politica/25\\_marzo\\_18/papa-francesco-lettera-corriere-esclusiva-4917a7c9-d4ce-448f-981d-36e9b79d6xlk.shtml](https://roma.corriere.it/notizie/politica/25_marzo_18/papa-francesco-lettera-corriere-esclusiva-4917a7c9-d4ce-448f-981d-36e9b79d6xlk.shtml)
- Le NS et al. Systemic anticancer therapy near the end of life: an analysis of factors influencing treatment in advanced tumor disease. ESMO open, 9(9), 103683, 2024.
- Berardi R et al. AIOM. Ruolo e competenze dell'oncologo nei percorsi diagnostici terapeutici ed assistenziali (PDTA) oncologici e nella presa in carico dei pazienti oncologici. AIOM Agosto 2024, in: [www.aiom.it](http://www.aiom.it)
- Berardi R et al. AIOM. Raccomandazioni sulla comunicazione versione 2, 2023 in: [www.aiom.it](http://www.aiom.it)
- <https://www.dirittogentile.it/>

## Impatto delle disuguaglianze sulla mortalità per tumori in Europa

Diego Serraino, Claudia D'Agostini, Francesca Sampogna, Silvia Careccia, Camilla Terenzi, Elena Preziosa, Giandomenico Russo, Paolo De Paoli

Direzione Generale, Alleanza Contro il Cancro, Roma – Mail: [serraino@alleanzacontroilcancro.it](mailto:serraino@alleanzacontroilcancro.it)

### Premessa

È noto che, in oncologia, l'insorgenza dei tumori, gli esiti e le necessarie misure di controllo variano notevolmente sia tra i vari Paesi che all'interno dei Paesi stessi. Queste differenze, tuttavia, non sono di natura neutra. Esse riflettono frequentemente disuguaglianze nella prevalenza dei fattori di rischio e nell'accesso alle misure di prevenzione, diagnosi precoce, trattamento e cura, con un conseguente impatto sulla qualità della vita e sulla sopravvivenza. Parallelamente ai progressi nella comprensione di molte delle principali cause di cancro e ai miglioramenti significativi nella prevenzione, nella diagnosi precoce e nella cura dei tumori vi è stato, nel corso dei decenni, un crescente riconoscimento delle disuguaglianze socioeconomiche esistenti nell'accesso ai benefici di tali progressi<sup>1</sup>. I primi studi che mostravano differenze socioeconomiche negli esiti del cancro risalgono a più di un secolo fa, ma, lungi dallo scomparire, le disuguaglianze sono persistite nel tempo, anche se cambiando in natura e portata. Le disuguaglianze, quindi, rimangono un problema cruciale e attuale nel cancro, un insieme di malattie che tende a colpire con particolare aggressività gli individui più fragili e svantaggiati<sup>2</sup>.

Uno dei principali obiettivi dell'European Beating Cancer Plan (EBCP – il Piano Europeo di Lotta contro il Cancro) è rappresentato, sulla base di queste ben consolidate conoscenze, dal contrasto alle disuguaglianze nei Paesi dell'Unione Europea (UE)<sup>3</sup>. Come strumento di supporto all'EBCP, la Commissione Europea ha istituito, nel 2022, l'European Cancer Inequalities Registry (ECIR-Registro Europeo delle Disuguaglianze nel Cancro), con lo scopo di fornire un monitoraggio costantemente aggiornato sugli effetti delle disuguaglianze. Tale Registro rappresenta, inoltre, uno strumento comunicativo sulle tendenze dei principali indicatori di prevenzione e cura del cancro a livello regionale, nazionale e della intera UE<sup>4</sup>. A tal fine, i dati dei Registri

Tumori di popolazione sono quindi integrati nell'ECIR per fornire informazioni atte a valutare le disparità geografiche nell'incidenza e negli esiti delle patologie oncologiche.

Affrontare le disuguaglianze oncologiche in Europa è anche un obiettivo chiave della Joint Action (JA) *"European Network of Comprehensive Cancer Centers – EUnetCCC"* – iniziativa flagship numero 5 di EBCP. Si tratta di un progetto quadriennale (2024-2028) che, nel contesto dell'EBCP, mira a stabilire una rete unificata di *Comprehensive Cancer Centers – CCC* –, per offrire, a partire dal 2030, al 90% dei pazienti oncologici europei cure di alta qualità, indipendentemente dal luogo in cui si trovano. La mortalità causata dai tumori, assieme alla sopravvivenza, rappresenta il principale indicatore sintetico degli effetti delle disuguaglianze in oncologia. In questo contributo, Alleanza Contro il Cancro – ente partecipante alla JA EUNETCCC in qualità di rappresentante del Ministero della Salute Italiano – intende sintetizzarne le differenze geografiche. Lo scopo generale è offrire una prima riflessione quantitativa sugli effetti, in Europa, delle disuguaglianze socio-economiche in oncologia.

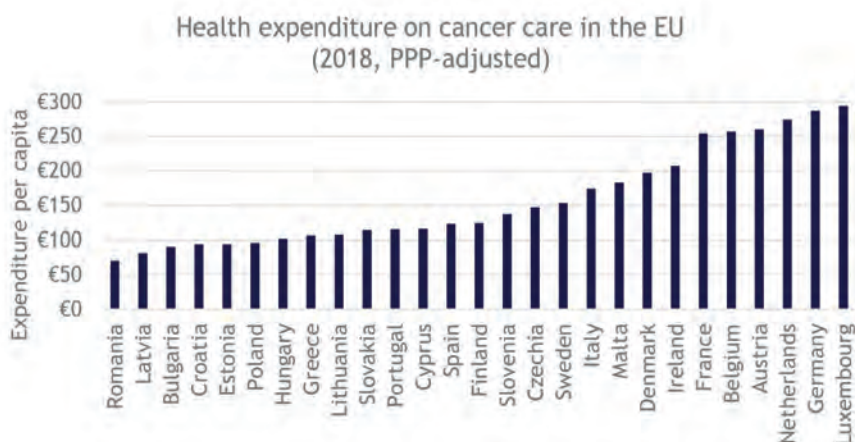
## Metodi

Sono stati analizzati in forma descrittiva i dati pubblicamente disponibili prodotti dall'*European Cancer Inequalities Registry*<sup>4</sup> (ECIR-<https://cancer-inequalities.jrc.ec.europa.eu/>), e dall'*European Cancer Information System* (ECIS-<https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>)<sup>5</sup> per i 27 Paesi dell'Unione Europea – EU27 – aggiornati al biennio 2022-2023. Si è, inoltre, fatto riferimento alla pubblicazione della Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico – OECD – per quanto riguarda alcuni aspetti della situazione italiana<sup>6</sup>.

## Risultati

### 1. Risorse dedicate alla lotta al cancro in Europa

Le risorse sanitarie utilizzate lungo il percorso della malattia oncologica sono molteplici per tipologia e natura. Esse rappresentano uno dei fattori alla base delle disuguaglianze e includono risorse fisiche – come strutture, personale, attrezzature,



**FIGURA 36.** Spesa pro-capite (PPP purchasing parity power adjusted) per il cancro in Europa nel 2018 (Fonte: ref. 2).

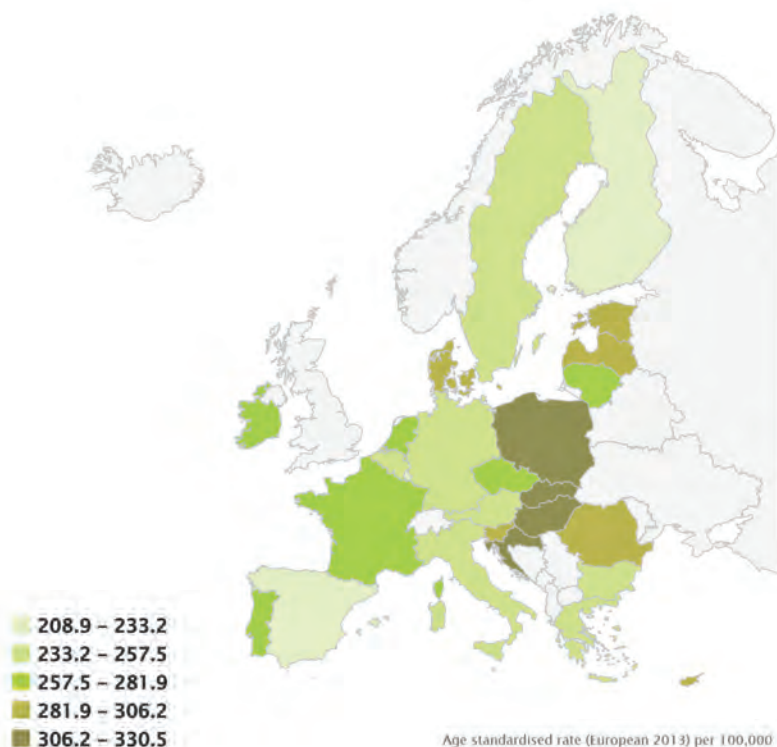


medicinali – e non fisiche, come le Linee Guida aggiornate o i programmi di survivorship. Si stima che nel 2018 tutti i Paesi della UE abbiano speso, in media, per le cure oncologiche tra il 4% e il 7 % della spesa sanitaria totale. In Italia nel 2023 esse rappresentavano l'11% della spesa sanitaria<sup>7</sup>. La Figura 36 riporta, a titolo esemplificativo, le grandi variazioni di spesa destinate alle cure oncologiche nel 2018 in Europa. I Paesi del Benelux, Austria, Germania e Francia sono quelli che hanno speso di più, tra i 250 e i 300 euro all'anno per persona (dopo aggiustamento per il Potere di Spesa dei vari Paesi – *Purchase Power Parity* – PPP). I Paesi Nordici, Irlanda, Malta, Italia, Spagna, Repubblica Ceca e Slovenia hanno speso tra 125 e 200 euro (sempre con correzione per PPP). La spesa più bassa è stata registrata nei Paesi al confine orientale dell'UE, in particolare in Romania (70 euro), dove la spesa per il cancro era di circa 4 volte inferiore a quella del Lussemburgo (294 euro - il Paese con la spesa più alta). Tuttavia le disuguaglianze tra i Paesi possono essere solo parzialmente spiegate in termini di spesa pro-capite. Nonostante i Paesi con una spesa più elevata nell'Europa nord-occidentale tendono generalmente a ottenere risultati migliori rispetto ai Paesi a bassa spesa dell'Europa orientale, persistono ampie differenze nei risultati anche tra Paesi con livelli di spesa simili<sup>2</sup>.

## 2. Differenze geografiche nei tassi di mortalità per cancro in Europa

Nel 2022 in Europa sono stati 1.292.600 i decessi per tutti i tumori (esclusi i tumori della cute diversi dal melanoma), una cifra corrispondente a quasi un quarto di tutte le

**FIGURA 37. EU 27, 2022:**  
Distribuzione dei  
tassi standardizzati  
di mortalità per tutti  
i tumori (esclusi  
tumori della cute non  
melanomi) in uomini  
e donne (Fonte: ECIS,  
ref. 5).

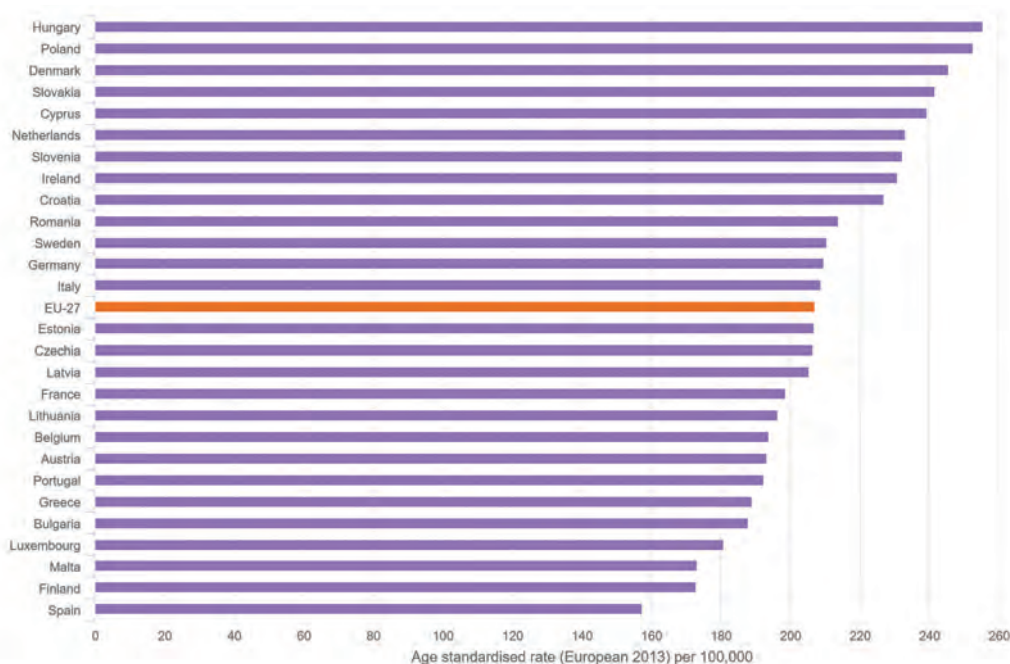




morti di quell'anno<sup>5</sup>. Come rappresentato in Figura 37, i tassi di mortalità variavano in modo sostanziale nei 27 Paesi della UE: da un tasso medio di 264 morti ogni 100.000 abitanti in tutta Europa, al tasso più alto di 331 morti per 100.000 abitanti in Polonia a quello più basso di 209 morti per 100.000 abitanti a Malta - una differenza di circa 1,6 volte tra il tasso di mortalità più alto e quello più basso. In termini assoluti, solo nel 2022 in Polonia sono state stimate 119.000 morti per tumori contro 95.000 attese se il tasso di mortalità fosse stato uguale alla media EU27 (un eccesso stimabile in 24.000 morti rispetto all'atteso). In Italia, nello stesso anno sono state stimate 192.000 morti oncologiche, con un tasso di mortalità di 256 decessi per 100.000 abitanti, inferiore del 3,1% rispetto alla media EU27 (equivalente a una stima di 6.800 decessi in meno nel 2022 rispetto alla media EU27).

Le differenze geografiche nei tassi di mortalità osservate per tutte le sedi emergono chiaramente anche quando si analizzano i dati separatamente per uomini e donne.

Anche tra le donne (Fig. 38), i tassi di mortalità variavano di circa 1,6 volte tra il Paese con il tasso più alto (Ungheria, 255 decessi per 100.000 abitanti) e quello con il tasso più basso (Spagna, 157 decessi per 100.000 abitanti). Per l'Ungheria, questa differenza si traduce in un eccesso di circa 2.800 morti oncologiche femminili nel 2022 rispetto all'atteso basato sul tasso medio EU27 di 207 morti per 100.000 abitanti. In Italia (89.000 morti) il tasso di mortalità oncologica femminile nel 2022 era sovrapponibile alla media europea.

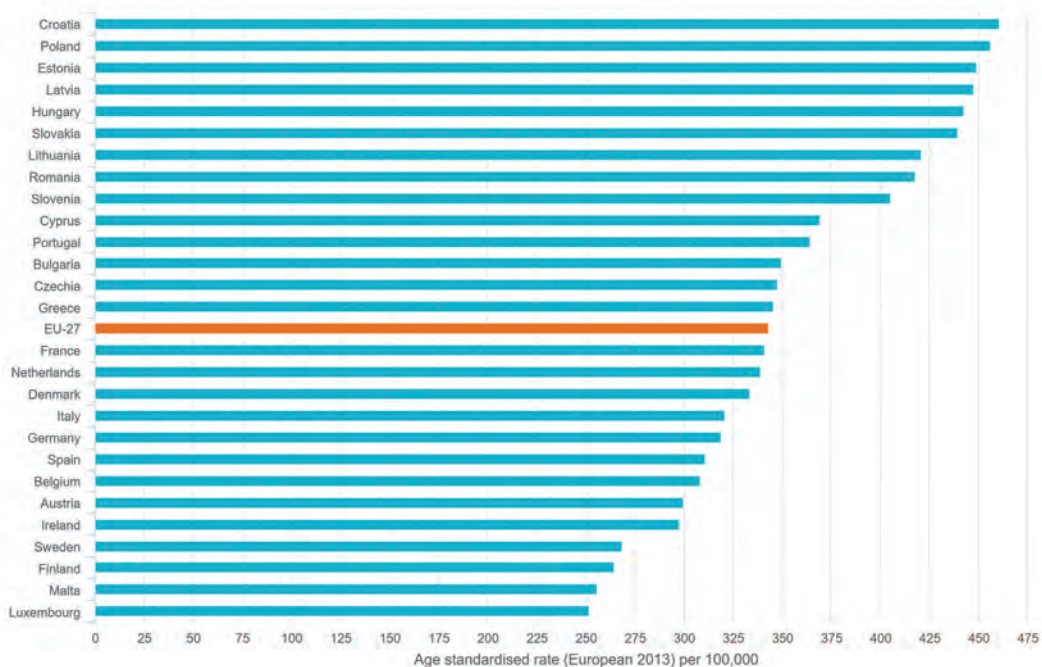


**FIGURA 38. EU 27, 2022: Distribuzione dei tassi standardizzati di mortalità per tutti i tumori (esclusi tumori della cute non melanomi) nelle donne. (Fonte: ECIS, ref. 5).**

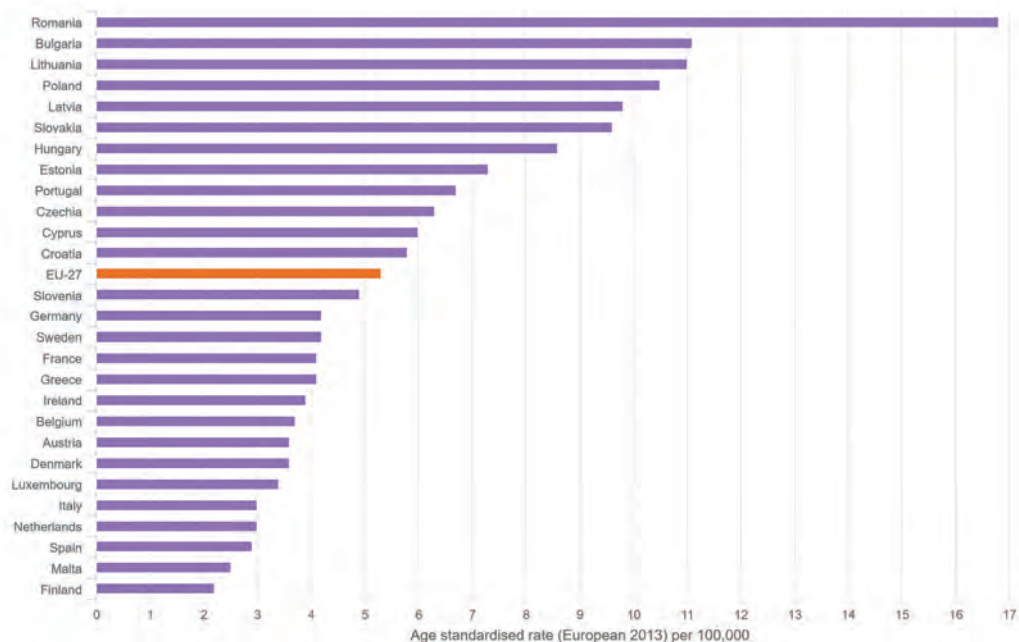
Tra gli uomini (Fig. 39), i tassi di mortalità variavano di circa 1,8 volte tra il Paese con il tasso più alto (Croazia, 461 decessi per 100.000 abitanti) e quello con il tasso più basso (Lussemburgo, 252 decessi per 100.000 abitanti). Per la Croazia, questa differenza si traduce in un eccesso di circa 2.100 morti oncologiche maschili nel 2022 rispetto all'atteso basato sul tasso medio EU27 di 343 morti per 100.000 abitanti. In Italia (103.000 morti) il tasso di mortalità oncologica maschile nel 2022 era inferiore alla media europea del 6,5%, (equivalente a una stima di 7.000 decessi maschili in meno nel 2022 rispetto alla media EU27).

La mortalità per tumore della cervice uterina nelle donne e per tumore del polmone negli uomini rappresentano due esempi di sostanziali divergenze geografiche nei tassi di mortalità per tumori in EU27.

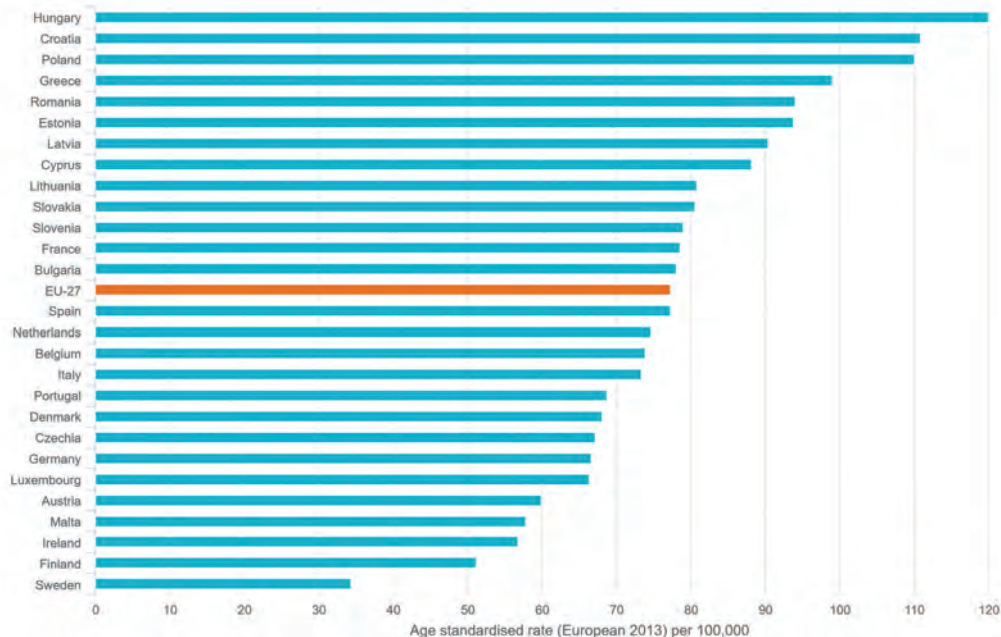
Sebbene siano ben note le difficoltà metodologiche nella classificazione dei tumori dell'utero come causa di morte (i.e., endometrio vs cervice), i dati stimati con metodologia standard a livello europeo indicano una differenza nei tassi di mortalità di circa 8,5 volte tra le donne della Romania – dove si stima il più alto tasso di mortalità in EU27 (17/100.000) – e le donne della Finlandia – dove si stima il più basso tasso di mortalità (2/100.000) (Fig. 40). Sempre dai dati del Registro ECIR si evincono notevoli discrepanze nella adesione ai programmi di screening per la cervice uterina in questi



**FIGURA 39.** EU 27, 2022: Distribuzione dei tassi standardizzati di mortalità per tutti i tumori (esclusi tumori della cute non melanomi) negli uomini. (Fonte: ECIS, ref. 5).



**FIGURA 40.** EU 27, 2022: Distribuzione dei tassi standardizzati di mortalità per il tumore della cervice uterina. (Fonte: ECIS, ref. 5).



**FIGURA 41.** EU 27, 2022: Distribuzione dei tassi standardizzati di mortalità per il tumore del polmone negli uomini. (Fonte: ECIS, ref. 5).

due Paesi: in contrasto con una media EU27 del 60%, l'adesione si ferma al 30% delle donne in Romania, mentre supera il 70% delle donne in Finlandia. In Italia, nel 2022 si stimano circa 1.150 morti per tumore della cervice uterina, con un tasso di mortalità standardizzato del 3,0/100.000 – inferiore del 43,4% alla media EU27 e una adesione complessiva del 57% ai programmi di screening cervicale<sup>4</sup>.

Per quanto riguarda la mortalità per tumore del polmone negli uomini; (Fig. 41), i dati a livello EU27 indicano una differenza di circa 3,5 volte tra gli uomini ungheresi – dove si stima il più alto tasso di mortalità in EU27 (120/100.000) – e gli uomini della Svezia – dove si stima il più basso tasso di mortalità (34/100.000). Sempre dai dati del Registro ECIR si evincono notevoli discrepanze nella prevalenza dei fumatori nei due Paesi, essendo il fumo di gran lunga il principale fattore di rischio per il tumore polmonare: circa 20% in Ungheria contro il 5% in Svezia. Va ricordato che il tempo di latenza tra esposizione al fumo e insorgenza del tumore polmonare si misura in decenni, e che l'Ungheria ha fatto notevoli progressi negli ultimi anni nella lotta al tabagismo, soprattutto tra gli uomini. È quindi ragionevole supporre che il divario sopra descritto esistente nei tassi di mortalità per tumore polmonare tra gli uomini dell'Ungheria e della Svezia sia in larga parte attribuibile alla maggior diffusione del fumo negli anni passati in Ungheria. In Italia nel 2022 si stimano circa 23.600 uomini morti per tumore del polmone, con un tasso di mortalità standardizzato del 73,0/100.000 – inferiore del 5% alla media EU27 e una prevalenza di fumatori inferiore alla media EU 27. Per la diffusione del fumo in Italia negli uomini e nelle donne si vedano i dati PASSI<sup>8</sup>.

### **I dati italiani nel contesto Europeo**

La Figura 42 riporta i risultati dell'analisi compiuta dalla Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico – OECD – relativamente alla mortalità e sopravvivenza oncologica in Italia in confronto alla media EU27. Tutti gli indici valutati mostrano un posizionamento positivo dell'Italia. Si notino, in particolare, i trend temporali che confermano una diminuzione della mortalità: negli ultimi 10 anni, la mortalità oncologica complessiva è diminuita del 9%, del 13% per i tumori del colon-retto e del 24% per i tumori del polmone. Una diminuzione del 4% è stata riportata per il tumore della mammella femminile, con un tasso di mortalità equivalente a quello della media EU27. Le sopravvivenze a 5 anni per il tumore del colon-retto (64,2%), mammella (86%) e polmone (15,9%) sono risultate, per l'Italia, superiori alla media EU27 e in miglioramento nel corso degli anni.

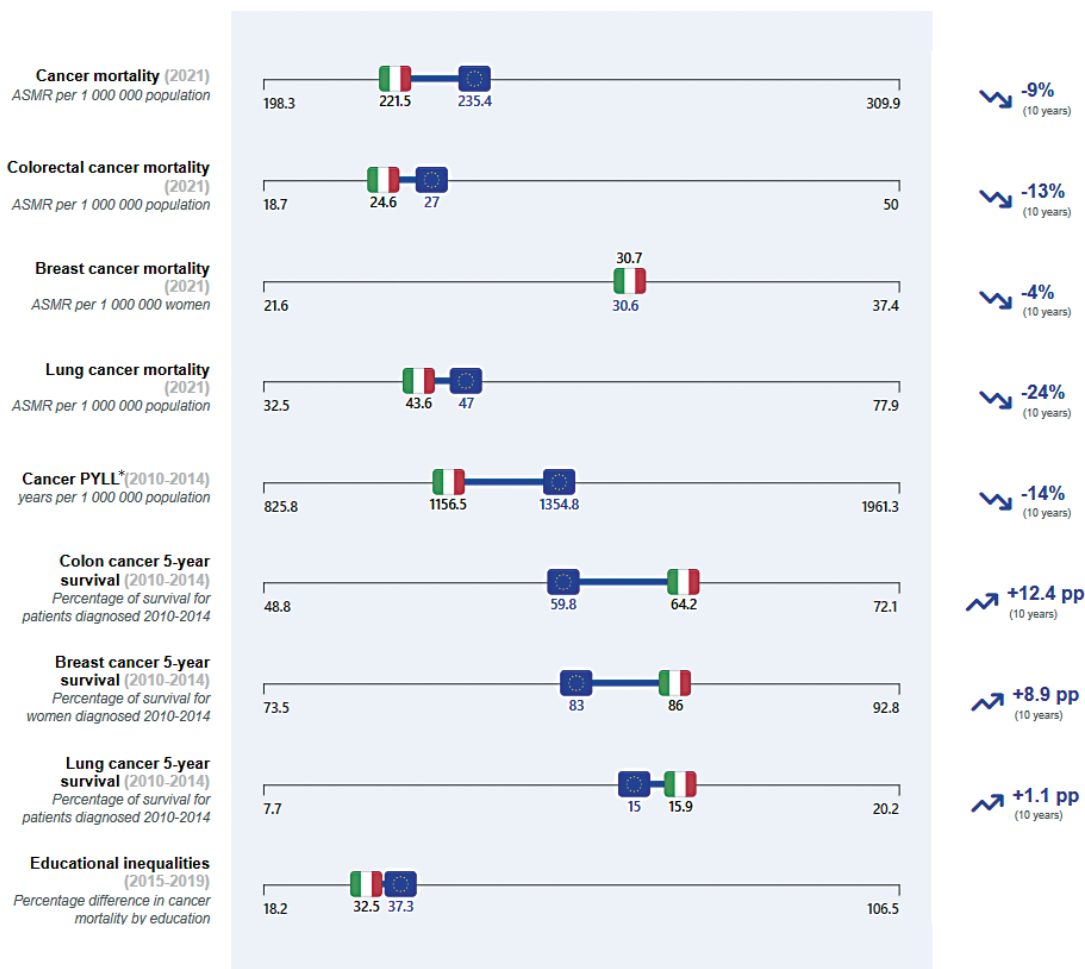
Un aspetto importante da sottolineare riguarda le grandi variazioni espresse, per ogni parametro, dal valore più basso e da quello più alto. Per esempio, la mortalità per tumore del colon-retto varia in EU27 da 18,7 a 50,0 morti/100.000, una differenza di quasi 3 volte tra il Paese a più bassa mortalità e quello a più alta (media EU27: 27/100.000). Una differenza di quasi 3 volte si nota anche per la sopravvivenza a 5 anni per tumore del polmone (media EU27, 15%): da 7,7% nel Paese con valore più basso a 20,2% nel Paese con il valore più alto.

Per quanto riguarda l'Italia, va considerato, inoltre, che questa analisi offre una panoramica generale del nostro Paese in confronto ai valori medi di EU27 senza riflettere

le persistenti variazioni geografiche nella epidemiologia dei tumori in Italia, dall'incidenza, alla prevalenza dei fattori di rischio, alla adesione agli screening e ai diversi tassi di mortalità e di sopravvivenza. Per un approfondimento di tali aspetti nazionali si rimanda ai precedenti volumi dei Numeri del Cancro in Italia.

### Considerazioni conclusive

I dati dell'*European Cancer Inequalities Registry*, sui quali si basa il presente capitolo, rappresentano una fonte ufficiale e autorevole della Comunità Europea per comprendere l'impatto del cancro in Europa. I dati presentati confermano come le disuguaglianze oncologiche in Europa rappresentino una sfida ancora aperta, che non può essere spiegata unicamente dalle differenze nella spesa sanitaria, ma che riflette



**FIGURA 42.** Confronto mortalità e sopravvivenza oncologica in Italia rispetto alla media EU27 (Fonte: OECD, ref. 6). \* PYLL Potential Years of Life Lost

un insieme complesso di fattori epidemiologici, sociali e organizzativi. Ne emerge con chiarezza che per l'EU27 resta ancora un lungo percorso da compiere per ridurre tali disuguaglianze e raggiungere l'obiettivo di garantire ad almeno il 90% della popolazione un accesso equo alle cure, contribuendo a migliorare significativamente la sopravvivenza e la qualità della vita delle persone con malattia oncologica.

**Disclaimer:** the project '*The European Comprehensive Cancer Centre Network (EUnetCCC)*' is funded by the European Union under the EU4Health programme, managed by the European Health and Digital Executive Agency (HaDEA), Grant Agreement No. 1011183407.

## BIBLIOGRAFIA

1. Reducing Social Inequalities in Cancer: Evidence and Priorities for Research. IARC Scientific Publication No. 168. Edited by Vaccarella S, Lortet-Tieulent J, Saracci R, Conway DI, Straif K, Wild CP. Lyon, 2019.
2. Pousette, A., & Hofmarcher, T. (2024). Tackling inequalities in cancer care in the European Union (IHE Report 2024:1 -Lund, Sweden).
3. European Commission. (2021). Europe's beating cancer plan (EBCP). [https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-02/eu\\_cancer-plan\\_en\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-02/eu_cancer-plan_en_0.pdf)
4. European Commission. (n.d.). European cancer inequalities registry (ECIR). <https://cancer-inequalities.jrc.ec.europa.eu/>
5. ECIS-<https://ecis.jrc.ec.europa.eu>
6. OECD: <https://cancer-inequalities.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/docs/ccp2025/ec-oecd-it-2024-1673-en.pdf>.
7. ISTAT-SHA. Sistema dei conti sanitari (SHA). [Consultazione del 17 settembre 2025].
8. Masocco, M., Minardi, V., Contoli, B., Asta, F., & Gruppo Tecnico Nazionale PASSI e PASSI d'Argento. (2024). Fattori di rischio comportamentali in Italia: I dati dai sistemi di sorveglianza PASSI e PASSI d'Argento. In I numeri del cancro in Italia 2024 (pp. 31-37).

## Le sedi di morte dei pazienti oncologici in Italia: analisi della distribuzione e trend temporali

Gianmauro Numico<sup>1</sup>, Roberto Ippoliti<sup>2</sup>, Elena Fea<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle, Cuneo

<sup>2</sup>Dipartimento di Giurisprudenza, Scienze Politiche, Economiche e Sociali (DIGSPES), Università del Piemonte Orientale

### Introduzione

È opinione comune che il luogo più appropriato per la morte e quello preferito dai pazienti sia il domicilio<sup>1</sup>. L'ospedale, identificato come luogo di cura per acuti, in quanto tale, non è considerato il contesto ottimale per la gestione del fine vita. Questo è particolarmente vero per il cancro, una malattia in cui la morte può essere prevista e preparata. Tuttavia, la morte si verifica frequentemente nel contesto di una condizione acuta: in questi casi, il processo di fine vita può essere estremamente complesso e può essere difficile da gestire al di fuori dell'ospedale. Inoltre, l'evoluzione del contesto sociale (l'incremento dell'età media, la riduzione del numero di figli e il progressivo aumento della solitudine sociale) rende sempre più fragile l'assistenza domiciliare. In effetti, la morte in ospedale per acuti è segnalata come un evento frequente: nella popolazione generale è stato stimato essere variabile tra l'11% e il 78% nel mondo<sup>2,3</sup> e tra il 34% e il 61% in Europa<sup>4</sup>. Questo vale anche per i pazienti oncologici: è stato riportato che i decessi in ospedale variano tra il 26% e l'87%, con ampie variazioni tra i Paesi<sup>5,6</sup>. In Italia, un'indagine pubblicata nel 2006 ha mostrato che il luogo di morte dei pazienti con tumore era l'ospedale nel 34,6%, l'abitazione nel 57,9% e l'hospice (o altre sedi di lungodegenza) nel 7,2%<sup>7</sup>. Un'altra analisi incentrata sui decessi avvenuti in Europa tra il 2005 e il 2017 ha mostrato un tasso di mortalità ospedaliera del 44%, un dato tra i più bassi tra i Paesi europei<sup>8</sup>. Nel complesso, è possibile ipotizzare che almeno un terzo dei decessi dei pazienti con tumore si verifichi negli ospedali per acuti.

Morire in ospedale è spesso considerato inappropriato perché non corrispondente al desiderio prevalente delle persone e anche per le implicazioni economiche. Per questa ragione è generalmente considerato un obiettivo socialmente positivo contenere la mortalità ospedaliera<sup>9</sup>. La crescente disponibilità di posti letto in hospice e la diffusio-



ne della rete territoriale di cure palliative<sup>10</sup> dovrebbero ridurre la necessità di ricovero in contesti di acuzie prima del decesso. Parallelamente, almeno fino alla pandemia di COVID, si è assistito alla graduale riduzione dei posti letto ospedalieri. Questi processi avrebbero dovuto favorire la transizione dei decessi dagli ospedali ad altre sedi. Precedenti studi nel contesto statunitense hanno mostrato una tendenza significativa nella riduzione dei decessi in ospedale<sup>11,12</sup> e questo è stato osservato anche per i pazienti oncologici<sup>13</sup>.

Il presente lavoro ha l'obiettivo di analizzare dati aggiornati sulla sede di morte dei pazienti con tumore in Italia e di studiarne il trend temporale. Queste informazioni possono essere utili per il disegno strategico dei servizi nella popolazione di pazienti con tumore e per migliorare la gestione del fine vita.

## Metodi

Abbiamo estratto i dati forniti dall'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT), che raccoglie e pubblica i certificati di morte, analizzando la sede di decesso dei pazienti con tumore. Rispetto ad una precedente pubblicazione, che raccoglieva un campione limitato di pazienti e un arco temporale più breve<sup>14</sup>, l'intervallo temporale analizzato va dal 2015 al 2022, e il campione include tutti i decessi registrati nell'anno solare di riferimento, per un totale di 1.370.490 casi. I dati sono stati aggregati su base regionale, producendo 20 osservazioni per ciascun anno. I luoghi del decesso sono stati classificati in tre categorie: "istituti di cura/ospedale per acuti", "domicilio" e "hospice". Sono stati esclusi dall'analisi i casi in cui il luogo del decesso risultava mancante, così come quelli privi di informazioni relative alla Regione di residenza.

A partire dai dati ottenuti, è stato sviluppato un modello di regressione lineare (*Ordinary Least Squares* – OLS) al fine di verificare (i) l'esistenza di variazioni statisticamente significative nel periodo considerato e (ii) la possibilità di un effetto di sostituzione tra le diverse tipologie di luogo del decesso. Per visualizzare in maniera efficace i risultati emersi, sono state rappresentate graficamente le variazioni nei siti di decesso, basandosi sui coefficienti del modello di regressione e illustrando i trend temporali (iii). A completamento dell'analisi, è stato condotto uno studio spaziale volto a individuare le differenze regionali nella distribuzione dei luoghi di morte tra i pazienti oncologici (iv). Le analisi statistiche sono state eseguite con il software STATA 17.0, considerando le Regioni come unità di osservazione (cioè 20 sistemi sanitari regionali per ciascun anno) e adottando come pesi la popolazione dei deceduti in ciascuna Regione per la patologia oncologica in esame.

Nel dettaglio, abbiamo implementato un modello di regressione con la seguente forma:

- la variabile dipendente è la percentuale di pazienti deceduti in quel sito della Regione i-esima al tempo t (ovvero, i valori variavano tra 0 e 100);
- un primo set di variabili esplicative è costituito da variabili dicotomiche pari a 1 se l'osservazione è stata raccolta nell'anno t-esimo (ovvero 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, o 2022), 0 altrimenti;
- un secondo set di variabili esplicative è costituito da altre variabili dicotomiche pari a 1 se l'osservazione è raccolta nella macroarea geografica z-esima (ovvero, Nord-Ovest, Nord-Est, Centro, Sud o Isole), 0 altrimenti;



- un terzo set di variabili esplicative è costituito da un'ultima serie di variabili dicotomiche pari a 1 se l'osservazione è raccolta nella Regione i-esima (ovvero, uno dei 20 sistemi regionali che costituiscono le nostre osservazioni), 0 altrimenti;
- una prima variabile di controllo è la percentuale di pazienti maschi deceduti nella Regione i-esima al tempo  $t$  (ovvero, i valori variano tra 0 e 100);
- una seconda variabile di controllo è la percentuale di pazienti deceduti in base alla fascia di età (00-39; 40-64; 65-79;  $\geq 80$ ), deceduti nella Regione i-esima al tempo  $t$  (ovvero, i valori variano tra 0 e 100).

La popolazione di pazienti “di sesso femminile”, l'anno “2015”, la macroarea geografica “Isole”, la Regione “Piemonte” e la fascia di età “ $\geq 80$ ” sono le caratteristiche rispetto alle quali è stato valutato il modello. Di conseguenza, ciascun coefficiente spiega la variazione attesa, mantenendo costanti tutti gli altri controlli, partendo dal valore iniziale rappresentato nella costante del modello.

## Risultati

Tra il 2015 e il 2022 le osservazioni (decessi per cancro) sono 1.424.864, e di queste riusciamo a identificare con certezza tutti i dati necessari per l'analisi nel 96,18% dei casi (1.370.490 osservazioni). Complessivamente, in tutto il periodo analizzato, i decessi in ospedale sono il 33,69%, a domicilio 43,39%, in hospice 18,72%. Si noti che non abbiamo investigato le osservazioni con luogo di decesso classificate come “struttura residenziale o socio-assistenziale”, pari al 4,20% del campione.

La Tabella 27 mostra i risultati del modello di regressione lineare, con la popolazione dei decessi come pesi, evidenziando i coefficienti in termini di variazioni percentuali. Si noti che abbiamo rimosso le variabili relative alle Regioni e la costante, al fine di rendere più semplice l'interpretazione dei risultati. Abbiamo verificato l'appropriatezza della definizione del modello, verificando il valore medio della VIF (i.e. *Variance Inflation Factors*), che riporta risultati accettabili (ovvero 9,72), e il test F ( $p\text{-value} < 0,000$  in tutti i modelli); abbiamo inoltre tracciato i residui dei nostri modelli per verificarne la distribuzione.

Secondo i coefficienti, mantenendo costanti tutte le altre variabili di controllo, nel periodo analizzato (ovvero tra il 2015 e il 2022), la mortalità a domicilio è diminuita del 3,46%, la mortalità in ospedale è aumentata dello 0,87% e la mortalità in hospice è aumentata del 2,09%. In particolare, negli anni pre-pandemia (ovvero tra il 2015 e il 2019) la mortalità a domicilio è diminuita del 6,88%, la mortalità ospedaliera è aumentata dello 3,27% e la mortalità in hospice è aumentata del 3,28%. Tutte le differenze sono statisticamente significative. La pandemia COVID, in ragione degli improvvisi cambiamenti degli assetti organizzativi, ha comportato una inversione di tendenza, con un incremento rilevante della morte a domicilio e una riduzione nelle altre due sedi. Interessante rilevare come tra il 2021 e il 2022 si sia nuovamente invertito il trend, pur non ritornando ai valori del 2018.

Utilizzando i coefficienti raccolti, la Figura 43 traccia la variazione percentuale dei decessi nei diversi centri e mostra gli andamenti temporali. Infine, considerando la popolazione di pazienti oncologici, la Figura 44 propone un'istantanea visiva del gradiente Nord-Sud nelle sedi di morte dei pazienti oncologici e delle variazioni temporali. L'analisi spaziale ha confermato gli andamenti specifici nelle sedi di morte, con

ospedale e hospice come sede prevalente di morte nelle macroaree del Nord, mentre l'abitazione in quelle del Sud. Tuttavia, osservando la variazione osservata nel tempo all'interno delle Regioni del Sud, abbiamo rilevato un andamento positivo per quanto riguarda l'ospedale come sede di decesso, e un andamento negativo per quanto riguarda l'abitazione.

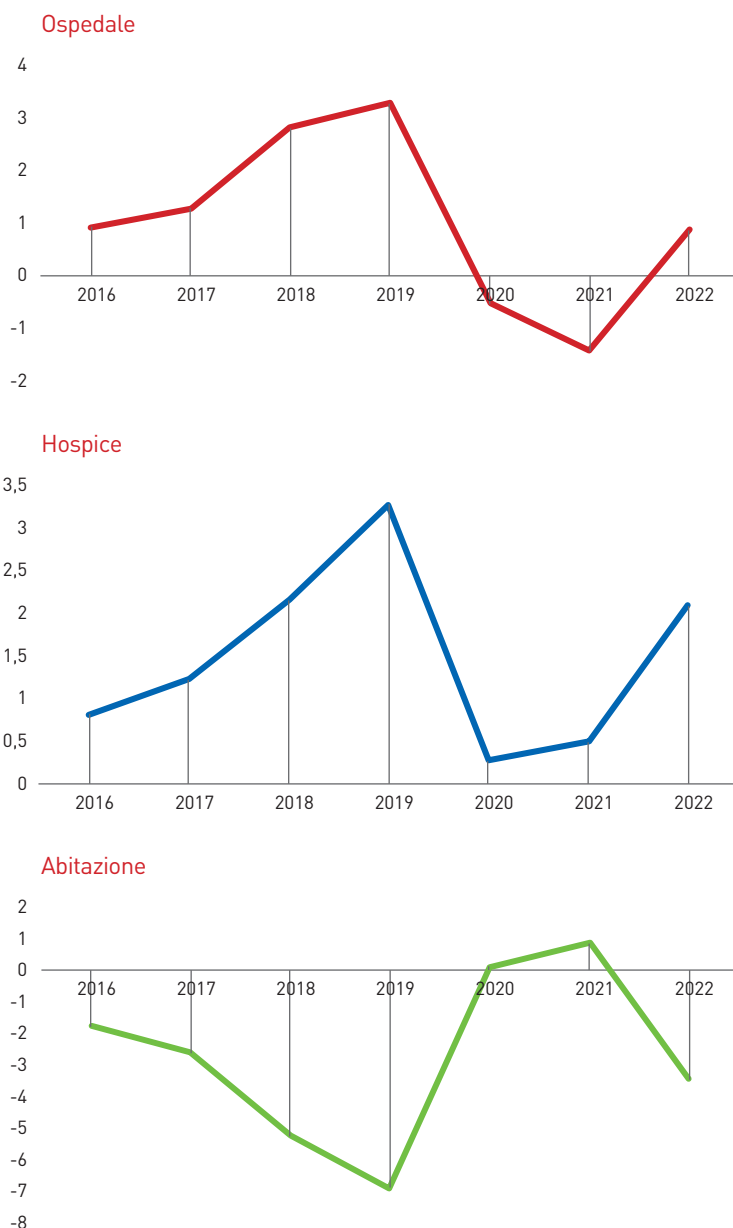
Nel dettaglio, osserviamo che nel 2015 i decessi in ospedale sono pari al 37,76% nel Nord Ovest (Lombardia, Piemonte, Valle d'Aosta e Liguria) e al 46,49% nel Nord Est (Emilia-Romagna, Trentino, Veneto e Friuli-Venezia-Giulia); nel 2022 si verifica una riduzione rispettivamente del 7,69% e del 7,47%. Nel Sud (Abruzzo, Molise, Campania, Puglia, Basilicata e Calabria), nel 2015 i decessi in ospedale sono pari al 24,33%; nel 2022 si verifica un aumento pari al 1,93%. Se consideriamo l'abitazione come sede di

VARIABILE	Istituto di cura/ Ospedale		Domicilio		Hospice	
	%	RSE	%	RSE	%	RSE
SESSO						
Maschio	0,253	0,00343	-0,299	0,00388	0,0620	0,00223
Femmina	riferimento					
FASCIA DI ETÀ						
0-39	-1,691	0,0156	2,006	0,0196	-0,356	0,0116
40-64	1,397	0,00407	-1,534	0,00470	-0,0541	0,00260
65-79	1,589	0,00214	-1,910	0,00260	0,243	0,00139
≥ 80	riferimento					
AREA GEOGRAFICA						
Nord Ovest	5,281	0,0236	-14,39	0,0267	4,960	0,0134
Nord Est	14,35	0,0299	-33,13	0,0337	17,33	0,0177
Centro	-2,990	0,0183	-6,976	0,0202	12,42	0,0101
Sud	-13,17	0,0142	18,11	0,0173	-2,981	0,00852
Isole	riferimento					
ANNO						
2022	0,872	0,0103	-3,455	0,0124	2,087	0,00675
2021	-1,429	0,0106	0,873	0,0124	0,488	0,00629
2020	-0,536	0,00895	0,108	0,0111	0,268	0,00570
2019	3,272	0,00753	-6,879	0,00898	3,275	0,00494
2018	2,805	0,00662	-5,230	0,00755	2,159	0,00384
2017	1,274	0,00545	-2,601	0,00678	1,223	0,00365
2016	0,928	0,00518	-1,769	0,00597	0,816	0,00356
2015	riferimento					

**TABELLA 27. Analisi della percentuale di sede di morte dal 2015 al 2022, in pazienti con tumore, sulla base di 1.370.490 osservazioni valide (dati ISTAT).**

Note: Modello di regressione OLS, con robust standard error (RSE). Il numero di decessi è utilizzato come peso per le osservazioni (Regioni). Tutte le osservazioni hanno un valore di  $p < 0,01$

morte, si osserva una tendenza contraria. Nel Nord-Ovest e Nord-Est si ha rispettivamente un valore pari al 33,08% e 31,17%, con una variazione positiva rispetto al 2022 pari al 5,89% e 6,04%. Nel Sud, nel 2015, si ha un valore pari al 65,48%, ed una variazione negativa rispetto al 2022 del 4,75%. Questi dati sono spiegati in parte dall'organizzazione territoriale dell'assistenza, ed in parte dall'evoluzione demografica della popolazione (età e sesso dei pazienti).



**FIGURA 43.** Variazione temporale dei decessi nelle tre diverse sedi di morte in base ai coefficienti osservati nel modello di regressione lineare multipla.

## Discussione

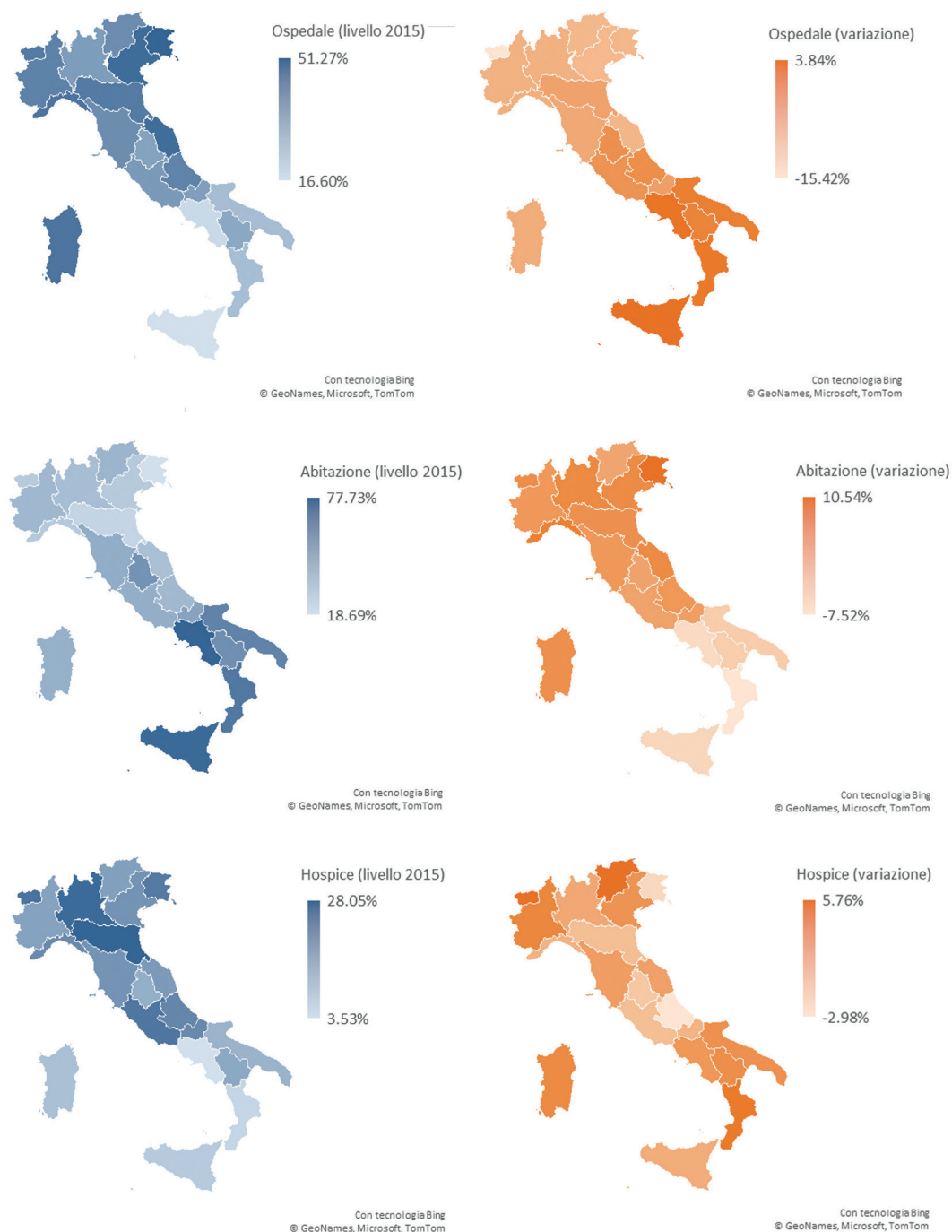
La qualità del processo di fine vita dovrebbe essere garantita in qualsiasi contesto assistenziale: avere una buona morte dovrebbe essere un obiettivo prioritario rispetto alla sede di morte. Tuttavia, la morte in ospedale è spesso considerata a rischio di intensità assistenziale inappropriata o addirittura come un fallimento nel percorso di accettazione e preparazione al fine vita. Nonostante le intenzioni degli operatori sanitari e le strategie di politica sanitaria, l'evoluzione delle variabili sociali (età, livello di istruzione, grado di isolamento sociale) e del senso di sicurezza e protezione sono i determinanti chiave della domanda di assistenza: approfondire e comprendere questo bisogno di salute è fondamentale per fare programmazione e per disegnare servizi appropriati.

I dati ISTAT evidenziano che l'ospedale per acuti rimane la sede di morte per oltre un terzo dei pazienti con tumore e che il trend per il periodo esaminato è in incremento. Contemporaneamente, si è assistito alla diminuzione della mortalità a domicilio e all'aumento della mortalità in hospice. Questi fenomeni avvengono in un periodo di tempo in cui la capacità della Rete Territoriale di Cure Palliative e il numero di letti in hospice sono aumentati<sup>10</sup>, mentre il numero di posti letto negli ospedali per acuti è diminuito del 3,08%<sup>15</sup>. Pertanto, l'aumento della mortalità in ospedale si è verificato in un contesto di carenza di posti letto per acuti, l'aumento del tasso di mortalità in hospice è stato molto inferiore all'aumento del potenziale di ricovero e la riduzione della mortalità a domicilio si è verificata in un contesto di maggiore disponibilità di assistenza domiciliare.

La mortalità in ospedale nel Sud Italia è inferiore rispetto alle Regioni del Nord: questa differenza può essere spiegata in parte dal contesto storico e culturale, sebbene si debba considerare l'ipotesi che nelle Regioni meridionali una limitata disponibilità di posti letto ospedalieri e/o una peggiore qualità dell'assistenza impediscano tassi di ospedalizzazione più elevati. Un altro fattore rilevante è la diversa distribuzione per età, con pazienti anziani più rappresentati nelle aree settentrionali. È peraltro evidente la tendenza a un progressivo avvicinamento delle diverse realtà nazionali per l'aumento del tasso di mortalità in ospedale al Sud e la diminuzione al Nord.

Rispetto ad altri Paesi europei, in Italia i tassi di mortalità in ospedale sono tra i più bassi, con valori inferiori riportati solo in Norvegia (34%) e Paesi Bassi (27%)<sup>8</sup>. Ciò supporta l'ipotesi che una riduzione del tasso di mortalità in ospedale sia improbabile. È quindi ipotizzabile che la fruizione dei servizi da parte della popolazione non segua l'evoluzione della rete organizzativa: in particolare, i pazienti con tumore tendono ad affrontare la fase di fine vita sempre meno a casa e sempre più in ospedale. L'hospice, pur rappresentando una opzione importante per la gestione del processo di fine vita, non appare in grado di concentrare la maggior parte dei decessi. È probabilmente necessario immaginare due modelli diversi di "hospice": quello che siamo abituati a considerare come luogo del fine vita atteso, preparato, gestito nell'arco di un tempo medio-lungo, e insieme, un "hospice" collocato all'interno delle strutture di acuzie, adatto per gestire il fine vita in un contesto clinico di elevata complessità e di tempi rapidi.

La riduzione dei decessi a domicilio è comune a tutte le patologie<sup>14</sup> e si tratta quindi probabilmente di un fenomeno diffuso, causato dal cambiamento delle caratteristiche epidemiologiche e sociali dei Paesi europei<sup>16</sup>. Questo dato suggerisce un'evoluzione



**FIGURA 44.** Analisi spaziale della distribuzione regionale dell'incidenza di morte nelle tre diverse sedi (riquadri a sinistra) e delle variazioni temporali tra il 2015 e il 2022 (riquadri di destra).

chiara dei bisogni assistenziali: morire a casa è avvertito con timore crescente, non solo per l'insufficiente copertura dei servizi sanitari, ma soprattutto per la condizione di isolamento sociale e probabilmente per la difficoltà di gestione dei sintomi in questa cruciale fase della vita. La profonda trasformazione della cultura e della composizione sociale fanno sì che la casa sia spesso percepita come un luogo solitario e pericoloso per ospitare le fasi più difficili di una malattia grave<sup>17</sup>. Inoltre, la rapida evoluzione dei trattamenti antineoplastici tende a ridurre la durata del periodo di fine vita e ad aumentare la frequenza di ricovero, l'intensità delle cure e la probabilità di morire durante un evento acuto<sup>18</sup>. Pertanto, la fase di fine vita tende ad essere più simile a una malattia acuta che a una malattia cronica.

Segnaliamo, infine, quanto accaduto in Italia nei due anni di pandemia, il 2019 e il 2020: in questo periodo, la riduzione della disponibilità di ricovero in ospedale, la chiusura di molti hospice o la riduzione del turnover, hanno invertito in modo improvviso il trend, concentrando la sede di decesso a domicilio. Che questo fenomeno sia stato determinato soltanto dalla mutata geografia dei servizi e non dalla libera scelta dell'utenza, è dimostrato dal rapido ritorno alle dinamiche pre-pandemiche non appena è stato possibile<sup>19</sup>.

Nella valutazione dei dati illustrati vanno tenuti in considerazione alcuni limiti dell'analisi: innanzitutto la fonte del dato, che è rappresentata dalla compilazione soggettiva delle cause di morte da parte del medico; in secondo luogo l'analisi fa riferimento alla residenza dei pazienti deceduti e non tiene quindi conto dei fenomeni migratori e di mobilità inter-regionale; infine, come già accennato, è stato necessario escludere il campione di decessi presso le strutture di lungo-degenza a causa della bassa qualità delle informazioni disponibili.

## Conclusione

Gli ospedali concentrano una parte dei decessi correlati al cancro che non è facilmente trasferibile ad altri contesti di cura<sup>20</sup>: considerate le tendenze cliniche e sociali, gli sforzi per ridurre i ricoveri e i decessi in ospedale potrebbero non avere successo. La questione più rilevante, allora, è che ovunque si verifichi il decesso, dovrebbe essere garantito un percorso di fine vita di qualità elevata, in cui sia ottimizzato il controllo dei sintomi e sia facilitata la cura di tutti gli aspetti della persona<sup>21</sup>. Se, da una parte, l'ospedale è il luogo che concentra tutte le expertise in grado di affrontare i problemi clinici che il fine vita pone, dall'altra ci si chiede se siano omogeneamente presenti le competenze necessarie e soprattutto se siano garantite le condizioni di accoglienza, rispetto e attenzione per la persona morente.

## Ringraziamenti

Si ringrazia l'ISTAT per avere messo a disposizione i dati che abbiamo richiesto; si ringraziano Elena Moro, Massimo Di Maio e l'AIOM per avere supportato finanziariamente il progetto.

## BIBLIOGRAFIA

- Gomes B, Calanzani N, Gysels M, Hall S, Higginson IJ. Heterogeneity and changes in preferences for dying at home: a systematic review. *BMC Palliat Care*. 2013;12(1). doi:10.1186/1472-684x-12-7
- Broad JB, Gott M, Kim H, Boyd M, Chen H, Connolly MJ. Where do people die? An international comparison of the percentage of deaths occurring in hospital and residential aged care settings in 45 populations, using published and available statistics. *Int J Public Health*. 2013;58(2):257-267. doi:10.1007/s00038-012-0394-5
- Pivodic L, Pardon K, Morin L, et al. Place of death in the population dying from diseases indicative of palliative care need: a cross-national population-level study in 14 countries. *J Epidemiol Community Health*. 2016;70(1):17-24. doi:10.1136/jech-2014-205365
- Kreimeier K, Ullrich A, Schulz H, et al. Dying in hospital in Germany – optimising care in the dying phase: study protocol for a multi-centre bottom-up intervention on ward level. *BMC Palliat Care*. 2022;21(1):67. doi:10.1186/s12904-022-00960-1
- Cohen J, Pivodic L, Miccinesi G, et al. International study of the place of death of people with cancer: a population-level comparison of 14 countries across 4 continents using death certificate data. *Br J Cancer*. 2015;113(9):1397-1404. doi:10.1038/bjc.2015.312
- Cohen J, Bilsen J, Addington-Hall J, et al. Population-based study of dying in hospital in six European countries. *Palliat Med*. 2008;22(6):702-710. doi:10.1177/0269216308092285
- Beccaro M. Actual and preferred place of death of cancer patients. Results from the Italian survey of the dying of cancer (ISDOC). *J Epidemiol Community Health*. 2006;60(5):412-416. doi:10.1136/jech.2005.043646
- Jiang J, May P. Proportion of deaths in hospital in European countries: trends and associations from panel data (2005–2017). *Eur J Public Health*. 2021;31(6):1176-1183. doi:10.1093/eurpub/ckab169
- Earle CC, Park ER, Lai B, Weeks JC, Ayanian JZ, Block S. Identifying Potential Indicators of the Quality of End-of-Life Cancer Care From Administrative Data. *J Clin Oncol*. 2003;21(6):1133-1138. doi:10.1200/JCO.2003.03.059
- Report\_Risultati\_analisi\_Piani\_Pot\_cp\_2024.pdf. Accessed July 19, 2025. [https://www.agenas.gov.it/images/agenas/RETI/territorio/cp/Report\\_Risultati\\_analisi\\_Piani\\_Pot\\_cp\\_2024.pdf](https://www.agenas.gov.it/images/agenas/RETI/territorio/cp/Report_Risultati_analisi_Piani_Pot_cp_2024.pdf)
- Teno JM, Gozalo P, Trivedi AN, et al. Site of Death, Place of Care, and Health Care Transitions Among US Medicare Beneficiaries, 2000–2015. *JAMA*. 2018;320(3):264. doi:10.1001/jama.2018.8981
- Cross SH, Warraich HJ. Changes in the Place of Death in the United States. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2369-2370. doi:10.1056/nejmc1911892
- Chino F, Kamal AH, Leblanc TW, Zafar SY, Suneja G, Chino JP. Place of death for patients with cancer in the United States, 1999 through 2015: Racial, age, and geographic disparities. *Cancer*. 2018;124(22):4408-4419. doi:10.1002/cncr.31737
- Numico G, Ippoliti R, Antonuzzo A, Palmero L, Bossi P. Hospital as a site of death of cancer patients in Italy: A registry-based analysis and time trends. *Cancer Epidemiol*. 2024;93:102702. doi:10.1016/j.canep.2024.102702
- OECD Data Explorer. Accessed July 20, 2025. [https://data-explorer.oecd.org/?fs\[0\]=Topic%2C1%7CHealth%23HEA%23%7CHealth%20status%23HEA\\_STA%23&pg=0&fc=Topic&bp=true&snb=16](https://data-explorer.oecd.org/?fs[0]=Topic%2C1%7CHealth%23HEA%23%7CHealth%20status%23HEA_STA%23&pg=0&fc=Topic&bp=true&snb=16)
- Sallnow L, Smith R, Ahmedzai SH, et al. Report of the Lancet Commission on the Value of Death: bringing death back into life. *The Lancet*. 2022;399(10327):837-884. doi:10.1016/S0140-6736(21)02314-X
- Wachterman MW, Luth EA, Semco RS, Weissman JS. Where Americans Die — Is There Really “No Place Like Home”? *N Engl J Med*. 2022;386(11):1008-1010. doi:10.1056/NEJMp2112297
- Kerekes DM, Frey AE, Prsic EH, et al. Immunotherapy Initiation at the End of Life in Patients With Metastatic Cancer in the US. *JAMA Oncol*. 2024;10(3):342. doi:10.1001/jamaoncol.2023.6025
- Lopes S, Bruno De Sousa A, Delalibera M, Namukwaya E, Cohen J, Gomes B. The rise of home death in the COVID-19 pandemic: a population-based study of death certificate data for adults from 32 countries, 2012–2021. *eClinicalMedicine*. 2024;68:102399. doi:10.1016/j.eclinm.2023.102399
- Gott M. Avoidable for whom? Hospital use at the end of life. *Palliat Med*. 2014;28(7):917-918. doi:10.1177/0269216314534807
- Hoare S, Antunes B, Kelly MP, Barclay S. End-of-life care quality measures: beyond place of death. *BMJ Support Palliat Care*. Published online July 20, 2022:spcare-2022-003841. doi:10.1136/spcare-2022-003841

## Oncologia nelle persone transgender e *gender-diverse*

Marina Pierdominici<sup>1</sup>, Alberto Giovanni Leone<sup>2</sup>, Filippo Pietrantonio<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centro di Riferimento per la Medicina di Genere, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia

<sup>2</sup> Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Dipartimento di Oncologia Medica, Milano, Italia

### Introduzione

Le persone transgender e *gender-diverse* (TGD) costituiscono una popolazione eterogenea la cui identità di genere e/o espressione di genere non è quella tipicamente associata al sesso assegnato alla nascita<sup>1</sup>. Una persona assegnata femmina alla nascita (AFAB) può identificarsi come uomo transgender; una persona assegnata maschio alla nascita (AMAB) può identificarsi come donna transgender. Tuttavia, non tutte le persone TGD si riconoscono nel modello binario uomo/donna. Le persone non binarie (non-binary, NB) possono identificarsi con entrambi i generi, con nessuno o con un'identità fluida, collocandosi oltre la dicotomia maschile/femminile. Alcune persone TGD scelgono di intraprendere un percorso di affermazione di genere, che può includere trattamenti ormonali e/o interventi chirurgici volti a modificare caratteristiche corporee associate al sesso assegnato alla nascita, in modo da renderle più coerenti con la propria identità di genere<sup>1-3</sup>. Tali percorsi sono modulati in base alle caratteristiche e agli obiettivi della singola persona. Le stime disponibili indicano che le persone TGD rappresentano tra lo 0,3% e il 4,5% della popolazione adulta, con ampie variazioni legate ai metodi di rilevazione e ai contesti socioculturali<sup>1,4</sup>. A livello nazionale e internazionale, numerosi studi documentano tuttora ostacoli persistenti nell'accesso all'assistenza sanitaria e ad altri determinanti sociali di salute, quali istruzione, occupazione e alloggio, con effetti negativi documentati sulla salute mentale e fisica<sup>5-9</sup>. In questo contesto, l'oncologia delle persone TGD si configura come un ambito prioritario per il rafforzamento dell'equità nei percorsi di prevenzione, diagnosi e trattamento.

### Determinanti di salute e fattori di rischio oncologico

Le persone TGD risultano maggiormente esposte a determinanti sociali sfavorevoli che possono condizionare la salute oncologica lungo tutto il continuum di cura. Fattori come precarietà lavorativa ed abitativa, stigma, discriminazione e



marginalizzazione sociale possono contribuire all'adozione di comportamenti a rischio, ad una ridotta interazione con i servizi di prevenzione e genericamente ad uno stile di vita meno salutare. È stato osservata, sia in Italia che a livello internazionale, una più alta prevalenza di consumo di tabacco, alcol ed una più alta incidenza di infezioni sessualmente trasmissibili, tra cui l'HIV, che rappresentano noti determinanti oncologici, nella popolazione TGD rispetto alla popolazione generale<sup>10</sup>. Molto dibattuto è il tema dell'eventuale impatto della terapia di affermazione di genere sul rischio oncologico delle persone TGD<sup>11</sup>. Nelle persone AMAB in terapia ormonale femminilizzante, l'uso di estrogeni potrebbe essere associato ad un aumento del rischio di carcinoma mammario rispetto ai maschi cisgender, sebbene il rischio resti nettamente inferiore rispetto alle donne cisgender. Uno studio retrospettivo olandese ha calcolato un'incidenza di carcinoma mammario di circa 46 volte superiore tra le donne TGD rispetto agli uomini cisgender<sup>12</sup>. Uno studio simile negli Stati Uniti invece non ha riscontrato alcuna differenza<sup>13</sup>. Urgono pertanto degli studi prospettici di lungo termine. Nelle persone AFAB che si sottopongono ad una chirurgia di mascolinizzazione del torace, il rischio di carcinoma mammario diminuisce notevolmente rispetto alle donne cisgender. Tuttavia, il rischio non è azzerato in quanto parte del tessuto mammario rimane in sede<sup>12</sup>.

Per quanto riguarda il carcinoma della prostata, il rischio nelle donne TGD in terapia ormonale con antiandrogeni appare ridotto a circa un quinto quando paragonato al rischio negli uomini cisgender, ma anche in questo caso il rischio non è azzerato<sup>14</sup>. Pertanto, l'indicazione allo screening prostatico nelle donne TGD, al pari degli uomini cisgender, dovrebbe avvenire secondo l'anamnesi individuale (e il regime ormonale in uso).

Da sottolineare, inoltre, che il rischio di carcinoma cervicale permane nelle persone TGD AFAB che conservano la cervice uterina (circa il 50%-75% degli uomini TGD), richiedendo pertanto l'inclusione nei programmi di screening citologico.

### **Accesso agli screening oncologici**

Un numero crescente di evidenze internazionali indica una partecipazione significativamente ridotta ai test di screening oncologico da parte delle persone TGD<sup>15</sup>. In particolare, nel contesto italiano, un'indagine promossa dall'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) ha evidenziato che il 71% delle persone TGD non ha mai effettuato uno screening oncologico, né su iniziativa personale né all'interno di programmi organizzati, senza differenze significative rispetto al sesso assegnato alla nascita<sup>7</sup>. Questi risultati sono confermati anche da un'indagine condotta dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) su 959 persone TGD<sup>8</sup>. I dati mostrano che solo il 40% delle persone TGD AFAB ha riferito di aver effettuato almeno una volta nella vita un test di screening cervicale (Pap test o HPV-DNA test), rispetto al 78% della popolazione generale. Analogamente, il 59% ha riferito di aver eseguito almeno una mammografia, rispetto all'80% della popolazione generale. Per quanto riguarda il tumore del colon-retto, la percentuale di persone che ha riferito di aver eseguito almeno una volta un test di screening (ricerca del sangue occulto nelle feci) è risultata inferiore al 50% sia nella popolazione TGD sia in quella generale<sup>8</sup>. Essendo un test autogestito con consegna del campione in struttura sanitaria, la bassa percentuale di persone che riferisce

di averlo effettuato almeno una volta sembra riflettere criticità generali e trasversali, comuni alla popolazione generale e non specificamente legate all'identità di genere. I principali fattori che contribuiscono alla scarsa adesione agli screening per il tumore del collo dell'utero e della mammella includono il disagio legato alla propria immagine corporea, la possibile esacerbazione della disforia di genere (soprattutto nel caso dello screening cervicale), la paura di discriminazioni e la carenza di personale sanitario adeguatamente formato<sup>7,8,15</sup>. Ulteriori barriere sono rappresentate dall'esclusione dai programmi di screening in seguito alla rettifica anagrafica, con conseguenti difficoltà – in alcune Regioni – ad accedere al Pap test/HPV-DNA test o alla mammografia. Questi elementi sottolineano la necessità di percorsi di screening oncologico adattati all'anatomia e all'identità di genere, basati sulle caratteristiche fisiche rilevanti per il rischio oncologico e non su dati anagrafici, e supportati da programmi di formazione specifica per il personale sanitario. Al riguardo, AIOM e ISS, in collaborazione con l'Osservatorio Nazionale Screening (ONS), altri enti, società scientifiche e associazioni di categoria, hanno recentemente attivato un tavolo di lavoro dedicato al tema dell'adesione agli screening oncologici da parte delle persone TGD, con l'obiettivo di colmare il vuoto informativo attualmente esistente sulla situazione a livello regionale e proporre soluzioni mirate, basate sulle specifiche criticità territoriali, oltre che predisporre indicazioni operative per i professionisti sanitari coinvolti nei programmi di prevenzione.

### **Barriere sistemiche e formazione professionale**

Tra gli ostacoli principali all'accesso equo ai servizi sanitari da parte delle persone TGD, la carenza di formazione del personale sanitario rappresenta un nodo critico. Come riportato nell'indagine AIOM sopra citata, solo il 19% degli oncologi italiani si ritiene adeguatamente formato nella presa in carico delle persone TGD, mentre oltre il 70% segnala il bisogno di ricevere una formazione specifica<sup>7</sup>. Dati analoghi emergono anche tra i medici di medicina generale: meno del 6% ha partecipato ad attività formative dedicate, ma la quasi totalità riconosce l'importanza di essere adeguatamente preparati su questi temi<sup>16</sup>. Parallelamente, una quota rilevante della popolazione TGD riferisce esperienze di discriminazione o trattamento inadeguato nell'accesso ai servizi sanitari, con conseguenze negative sulla fiducia nel sistema e sulla propensione a ricorrere ai percorsi di prevenzione e cura<sup>7,8</sup>. La mancanza di formazione riflette barriere sistemiche più ampie che attraversano l'intero assetto del Sistema Sanitario. La scarsa integrazione dei contenuti relativi alla salute e ai diritti delle persone TGD nei curricula universitari e nei programmi di aggiornamento professionale rende la formazione discontinua, frammentata e spesso relegata a iniziative extracurricolari o volontarie. Inoltre, mancano standard formativi condivisi e strumenti validati per la valutazione delle competenze, come evidenziato anche da studi internazionali<sup>17</sup>. Questa carenza contribuisce a generare incertezza operativa, uso non appropriato del linguaggio, approcci non centrati sulla persona e, in alcuni casi, atteggiamenti stigmatizzanti o comportamenti discriminatori. Le barriere sistemiche si manifestano anche a livello organizzativo e informativo. Ad esempio, l'assenza di codifiche specifiche nei sistemi informativi, la mancata raccolta dell'identità di genere distinta dal sesso assegnato alla nascita e la carenza di dati disaggregati impediscono una valutazione accurata dei bisogni di salute della popolazione TGD, ostacolano il monitoraggio epidemiologico e

limitano la capacità di programmare interventi efficaci e basati su evidenze. In risposta a queste criticità, alcune esperienze formative su scala nazionale hanno mostrato risultati incoraggianti. Il corso FAD promosso dall'Istituto Superiore di Sanità nel 2023, dedicato specificamente alla salute delle persone TGD, ha coinvolto oltre 18.000 professionisti sanitari e ha dimostrato, anche a sei mesi di follow-up, un miglioramento significativo e sostenuto di conoscenze, atteggiamenti e competenze auto-percepite<sup>18,19</sup>. Tuttavia, per garantire un cambiamento strutturale e duraturo, è necessario superare la logica dei corsi occasionali e promuovere l'integrazione sistematica di contenuti su salute TGD nei curricula delle professioni sanitarie, nei percorsi di specializzazione e nella formazione continua obbligatoria.

### **Prospettive e raccomandazioni**

L'AIOM, con le "Raccomandazioni di Assisi" pubblicate nel 2023<sup>20</sup>, ha definito un'agenda nazionale articolata per l'oncologia TGD, che prevede:

- Inserimento sistematico dell'identità di genere nei Registri oncologici e nelle cartelle cliniche.
- Abbattimento delle barriere all'inclusione di pazienti TGD nei protocolli di ricerca clinica.
- Adozione di ambienti clinici culturalmente competenti e accoglienti.
- Revisione dei protocolli di screening centrati sull'anatomia presente.
- Obbligatorietà di programmi formativi interdisciplinari per tutti i professionisti coinvolti.
- Educazione alla prevenzione oncologica per le persone TGD.
- Coordinamento tra cure oncologiche e percorsi di affermazione di genere.
- Sviluppo di programmi nazionali di ricerca epidemiologica dedicata.
- Azioni di contrasto alla marginalizzazione socio-economica.
- Coinvolgimento attivo delle associazioni TGD nei processi decisionali sanitari.

### **Conclusioni e prospettive future**

L'oncologia delle persone TGD costituisce un ambito di crescente rilievo per la sanità pubblica. Il superamento delle disuguaglianze richiede interventi strutturali che investano la formazione del personale sanitario, la riorganizzazione dei servizi e il potenziamento della raccolta dati, in un'ottica di appropriatezza, equità e inclusività. Le raccomandazioni di Assisi, elaborate da AIOM<sup>20</sup>, rappresentano un riferimento strategico per orientare le politiche nazionali, promuovendo l'integrazione dell'identità di genere nei protocolli clinici, nei Registri e nei programmi formativi. In questo quadro, il portale Infotrans,<sup>21</sup> realizzato dall'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con l'Ufficio Nazionale Antidiscriminazioni Razziali (UNAR), svolge un duplice ruolo: da un lato, costituisce uno strumento istituzionale di informazione accessibile e autorevole per le persone TGD e la cittadinanza tutta; dall'altro, supporta la formazione e l'aggiornamento dei professionisti sanitari. Assicurare ambienti di cura rispettosi, competenti e culturalmente sensibili è condizione imprescindibile per un Sistema Sanitario universalistico orientato alla tutela dei diritti e alla qualità dell'assistenza per tutte e tutti.

## REFERENZE

1. Coleman E, Radix AE, Bouman WP, et al. Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People, Version 8. *Int J Transgend Health*. 2022;23(Suppl 1):S1-S259. Published 2022 Sep 6. doi:10.1080/26895269.2022.2100644
2. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline [published correction appears in *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Feb 1;103(2):699. doi:10.1210/jc.2017-02548.]
3. Fisher AD, Senofonte G, Cocchetti C, et al. SIGIS-SIAMS-SIE position statement of gender affirming hormonal treatment in transgender and non-binary people. *J Endocrinol Invest*. 2022;45(3):657-673. doi:10.1007/s40618-021-01694-2
4. Zhang Q, Goodman M, Adams N, et al. Epidemiological considerations in transgender health: A systematic review with focus on higher quality data. *Int J Transgend Health*. 2020;21(2):125-137. Published 2020 Apr 15. doi:10.1080/26895269.2020.1753136
5. European Union Agency for Fundamental Rights. LGBTIQ Equality at a Crossroads: Progress and Challenges. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2024. Available from: [https://fra.europa.eu/sites/default/files/fra\\_uploads/fra-2024-lgbtqi-equality\\_en.pdf](https://fra.europa.eu/sites/default/files/fra_uploads/fra-2024-lgbtqi-equality_en.pdf). Accessed July 7, 2025
6. Safer JD, Coleman E, Feldman J, et al. Barriers to healthcare for transgender individuals. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016;23(2):168-171. doi:10.1097/MED.0000000000000227
7. Leone AG, Miceli R, Trapani D, et al. Cancer care in transgender and gender-diverse persons: results from two national surveys among providers and health service users by the Italian Association of Medical Oncology. *ESMO Open*. 2023;8(3):101578. doi:10.1016/j.esmoop.2023.101578
8. Marconi M, Pagano MT, Ristori J, et al. Sociodemographic profile, health-related behaviours and experiences of healthcare access in Italian transgender and gender diverse adult population. *J Endocrinol Invest*. 2024;47(11):2851-2864. doi:10.1007/s40618-024-02362-x
9. Marconi M, Ruocco A, Ristori J, et al. Stratified analysis of health and gender-affirming care among Italian transgender and gender diverse adults. *J Endocrinol Invest*. 2025;48(6):1457-1471. doi:10.1007/s40618-025-02547-y
10. Leone AG, Trapani D, Schabath MB, et al. Cancer in Transgender and Gender-Diverse Persons: A Review. *JAMA Oncol*. 2023 Apr 1;9(4):556-563. doi:10.1001/jamaoncol.2022.7173
11. Leone AG, Bonadonna S, Cassani C, et al. Implications of hormonal carcinogenesis for transgender and gender-diverse people undergoing gender-affirming hormone therapy: an up-to-date review. *BMJ Oncol*. 2024 May 31;3(1):e000330. doi:10.1136/bmjonc-2024-000330.
12. de Blok CJM, Wiepjes CM, Nota NM, et al. Breast cancer risk in transgender people receiving hormone treatment: nationwide cohort study in the Netherlands. *BMJ*. 2019;365:l1652. doi:10.1136/bmj.l1652
13. Brown GR, Jones KT. Incidence of breast cancer in a cohort of 5135 transgender veterans. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;149(1):191-198. doi:10.1007/s10549-014-3213-2
14. de Nie I, de Blok CJM, van der Sluis TM, et al. Prostate cancer incidence under androgen deprivation: nationwide cohort study in trans women receiving hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(9):e3293-e3299. doi:10.1210/clinem/dgaa412
15. Chan A, Jamieson C, Draper H, O'Callaghan S, Guinn BA. Cancer screening attendance rates in transgender and gender-diverse patients: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med*. 2024;29(6):385-393. Published 2024 Nov 22. doi:10.1136/bmjebm-2023-112719
16. Marconi M, Brogonzoli L, Ruocco A, et al. Examining the training needs and perspectives of Italian general practitioners on transgender and gender diverse healthcare: Insights from a national survey. *Int J Transgend Health*. 2024. doi:10.1080/26895269.2024.2334315
17. de Vries ALC, Kathard H, Müller A. Teaching sexual and gender diversity in medical education: A systematic review. *BMC Med Educ*. 2020;20(1):51. doi:10.1186/s12909-020-1963-6
18. Favazzi UM, Marconi M, Carbone P, et al. Evaluating the impact of distance learning on gender-affirming healthcare competence: knowledge acquisition and satisfaction among healthcare professionals in Italy. *Front Public Health*. 2024;12:1393188. Published 2024 Jun 6. doi:10.3389/fpubh.2024.1393188
19. Marconi M, Favazzi UM, Carbone P, et al. Evaluating the long-term impact of a distance learning course on attitudes, skills, practices, and knowledge in gender-affirming healthcare among healthcare professionals in Italy. *Front Public Health*. 2025;13:1550470. doi:10.3389/fpubh.2025.1550470
20. Leone AG, Casolino R, Trapani D, et al. Position paper of the Italian Association of Medical Oncology on health disparities among transgender and gender-diverse people: the Assisi recommendations. *ESMO Open*. 2023;8(5):101754. doi:10.1016/j.esmoop.2023.101754
21. Istituto Superiore di Sanità. Infotrans: il portale nazionale dedicato alla salute delle persone transgender. Published 2020. Accessed July 10, 2025. <https://www.infotrans.it>

## Il diritto all'oblio due anni dopo

---

Giordano D. Beretta<sup>1</sup>, Elisabetta Iannelli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento Onco-ematologico, UO Oncologia Medica, ASL Pescara, Presidio Ospedaliero di Pescara

<sup>2</sup>Segretario Generale F.A.V.O. – ETS ODV RA, Federazione italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia ETS – Organizzazione di Volontariato e Rete Associativa – [info@favo.it](mailto:info@favo.it); [eiannelli@favo.it](mailto:eiannelli@favo.it)

Martedì 5 dicembre 2023, il Senato della Repubblica Italiana ha votato, all'unanimità, l'approvazione della legge sul Diritto all'Oblio Oncologico. La legge era stata già approvata ad inizio agosto alla Camera dei Deputati, sempre all'unanimità. In soli 4 mesi entrambi i rami del Parlamento hanno legiferato sul tema.

Il 2 gennaio 2024 è entrata in vigore la legge 193/2023 sull'oblio oncologico. Questo risultato è stato raggiunto dopo anni di impegno da parte di FAVO e di Fondazione AIOM oltre ad altre realtà del mondo oncologico.

Le “Disposizioni per la prevenzione delle discriminazioni e la tutela dei diritti delle persone che sono state affette da malattie oncologiche” (questo il titolo della legge 193/2023) prevedono che le persone guarite dal tumore non debbano rivelare la loro pregressa patologia in contesti sensibili, come l'accesso a mutui, assicurazioni o procedure di adozione e per una effettiva inclusione in ambito lavorativo. L'obiettivo è garantire una piena reintegrazione sociale, eliminando ogni forma di discriminazione per chi ha superato la malattia. Prima di questa legge, infatti, le persone che avevano avuto una pregressa diagnosi di cancro erano tenute, per legge, a dichiararlo in sede di stipula di contratti di assicurazione, al momento della richiesta di mutui e finanziamenti anche e soprattutto nei casi in cui sia collegata una pratica assicurativa, come spesso avviene. La presenza di un precedente oncologico comportava, di fatto, il pagamento di un premio maggiorato, o di un interesse più elevato, e, in alcuni casi, poteva comportare l'impossibilità di stipulare il contratto. Alcune difficoltà si potevano avere anche in ambito lavorativo, qualora fosse richiesto, nelle procedure concorsuali, un requisito psico-fisico o lo stato di salute del candidato.

Un ulteriore aspetto riguardava le procedure di adozione, di per sé non impossibili neppure per un soggetto ancora malato, nell'ambito di una valutazione complessiva della persona, ma che, spesso, si scontravano con i preconcetti legati alla diagnosi di cancro.

Grazie a questa legge, i soggetti con una pregressa diagnosi di cancro non sono più tenuti a dichiararla, né potranno essere effettuati accertamenti in tal senso, qualora siano trascorsi dieci anni dal termine del trattamento, in assenza di recidive nel periodo, per chi ha ricevuto la diagnosi dopo aver compiuto il ventunesimo anno di età, oppure cinque anni per coloro che l'hanno ricevuta prima dei ventuno anni.

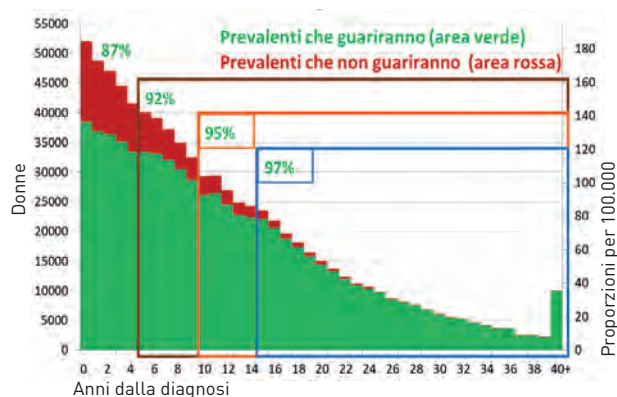
Poiché non tutte le patologie oncologiche presentano la stessa prognosi e probabilità di guarigione (Fig. 45), l'articolo 5 della presente legge ha previsto che, entro tre mesi dalla sua entrata in vigore, fosse definito — tramite decreto del Ministero della Salute — l'elenco delle eventuali patologie oncologiche soggette a termini inferiori, elenco che è stato stabilito con il primo decreto attuativo emanato il 22 marzo 2024 e pubblicato in Gazzetta Ufficiale il 24 aprile 2024 (Tab. 28).

Il secondo decreto attuativo (emanato dal Ministero della Salute il 5 luglio 2024, in G.U. del 30 luglio 2024) ha delineato le modalità per il rilascio e la forma del certificato di guarigione che potrebbe essere necessario per accedere, in alcuni casi, ai benefici previsti dalla normativa. Questo secondo decreto attuativo, semplifica la vita a tante persone colpite da cancro e guarite che avevano, prima dell'entrata in vigore della legge, stipulato contratti e assicurazioni e che ora hanno diritto ad un adeguamento contrattuale eliminando le clausole peggiorative legate alla pregressa patologia. Il certificato di oblio oncologico, che sarà rilasciato gratuitamente, deve essere redatto, dal medico di medicina generale o dallo specialista su richiesta dell'interessato, usando il previsto modello senza ulteriori informazioni relative alla tipologia di patologia pregressa o ai trattamenti clinici effettuati. (Fig. 46)

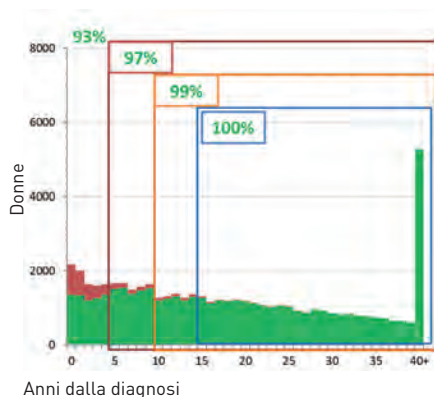
Tipo di tumore	Specificazioni	Anni dalla fine del trattamento
Colon-retto	Stadio I, qualsiasi età	1
Colon-retto	Stadio II-III, >21 anni	7
Melanoma	>21 anni	6
Mammella	Stadio I-II, qualsiasi età	1
Utero, collo	>21 anni	6
Utero, corpo	Qualsiasi età	5
Testicolo	Qualsiasi età	1
Tiroide	Donne con diagnosi <55 anni – Uomini con diagnosi <45 anni. Esclusi i tumori anaplastici per entrambi i sessi	1
Linfoma di Hodgkin	<45 anni	5
Leucemia	Acute (linfoblastiche e mieloidi), qualsiasi età	5

**TABELLA 28.** Patologie oncologiche per le quali è previsto un termine ridotto rispetto alla norma generale (DM 22/03/2024).

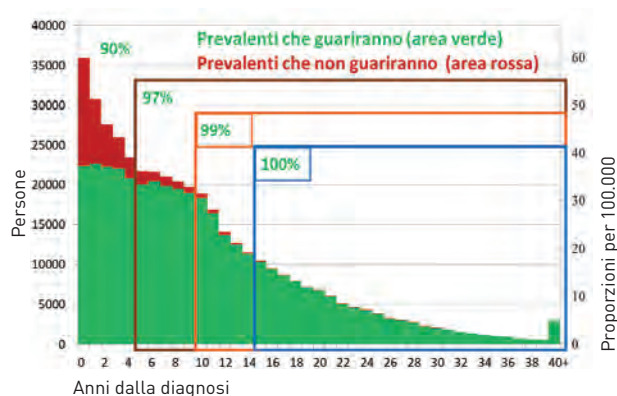
## Mammella



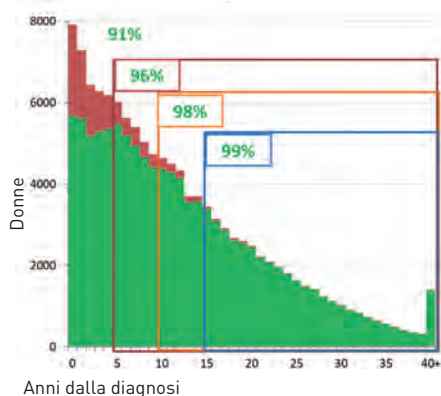
## Utero, collo



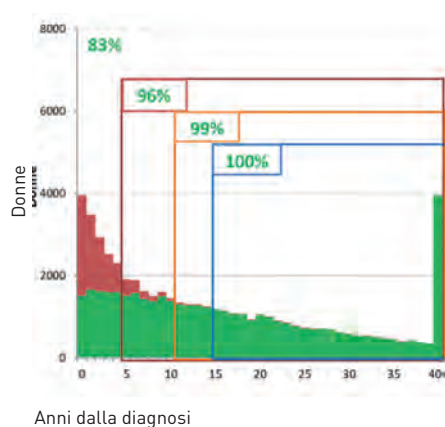
## Colon-retto uomini e donne



## Utero, corpo



## Ovaio



**FIGURA 45.** Pazienti che vivono dopo una diagnosi di tumore della mammella, del colon-retto e ginecologici in Italia e percentuale di pazienti che hanno la stessa aspettativa di vita di chi non si è ammalato<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>La parte verde delle barre (prevalenti che guariranno) rappresenta la percentuale di pazienti che non moriranno a causa del tumore. Le percentuali nei rettangoli rappresentano i prevalenti che guariranno tra coloro che vivono da oltre 5, 10 e 15 anni dalla diagnosi. Dati al 2018, Modificati da: [Guzzinati et al, 2024; Giudici et al, 2024].



Il terzo decreto attuativo, emanato dal Ministro della Salute di concerto con il Ministro della Giustizia il 9 agosto 2024 (G.U. del 13 settembre 2024), stabilisce che le persone guarite dal cancro, in caso di domanda di adozione, debbano presentare all'inizio del procedimento davanti al Tribunale per i Minorenni un certificato di oblio oncologico. Questa richiesta di produzione documentale, si ritiene che costituisca una violazione della privacy e che sia contraria allo spirito della legge 193/2023. In realtà, non solo lo spirito, ma anche la lettera della legge sembra confermare che nessuna informazione su una pregressa malattia oncologica soggetta all'oblio dovrebbe essere oggetto di indagine per l'idoneità all'adozione, come stabilito dall'art. 3, legge 193/2023 (Modifiche alla legge 4 maggio 1983, n. 184, in materia di adozione) che recita: «Le indagini... concernenti la salute dei richiedenti non possono riportare informazioni relative a patologie oncologiche pregresse quando siano trascorsi...». L'ostensione del certificato di oblio oncologico al Tribunale dei Minorenni si giustifica, invece, qualora l'oblio oncologico maturi dopo la presentazione della domanda di idoneità o nel corso delle indagini sanitarie.

La rapida approvazione della legge sul diritto all'oblio oncologico, accompagnata dall'emanazione tempestiva dei primi tre dei quattro decreti attuativi necessari alla sua effettiva applicazione – evento piuttosto raro nel contesto legislativo italiano – rappresenta un passo significativo; tuttavia, per completarne l'attuazione manca (ad oggi, ottobre 2025) ancora il decreto che dovrà essere emanato dal Ministro del Lavoro e delle Politiche Sociali, di concerto con il Ministro della Salute che dovrà dare concreta attuazione alla *“promozione di politiche attive per assicurare a ogni persona che sia stata affetta da una patologia oncologica, eguaglianza di opportunità nell’inserimento e nella permanenza nel lavoro, nella fruizione dei relativi servizi e nella riqualificazione dei percorsi di carriera e retributivi”*, ed i provvedimenti dell'Istituto per la vigilanza sulle assicurazioni (IVASS) per attuare l'oblio oncologico in campo assicurativo e del Comitato Interministeriale per il Credito e il Risparmio (CICR), sentito il Garante della Privacy, per attuare l'oblio oncologico in relazione ai servizi bancari.

### CERTIFICATO DI OBLIO ONCOLOGICO

Si certifica che il/la sig./sig.ra ..... , nato/a ..... ,  
il ..... , cod. fiscale ..... , residente a ..... , Via  
..... , n. ...., cap. ....

ha maturato i requisiti previsti dalla legge 7 dicembre 2023, n. 193 per il  
riconoscimento del diritto all'oblio oncologico.

Data

Firma

**FIGURA 46.** Certificato di oblio oncologico.



L'applicazione nel mondo reale delle disposizioni contenute nella legge sul diritto all'oblio oncologico e gli approfondimenti da parte di giuristi e accademici di questa innovativa normativa stanno facendo emergere alcune criticità o comunque possibilità di miglioramento che potranno essere portate all'attenzione del legislatore per eventuali modifiche emendative del testo di legge o dei provvedimenti regolamentari ed attuativi.

Malgrado la mancanza dell'ultimo decreto e dei documenti sopra citati, pur considerando gli eventuali aspetti critici, la legge è vigente e cogente. L'oblio oncologico è un traguardo significativo nella protezione dei diritti dei pazienti, ma la sua applicazione richiede un'attenta gestione comunicativa da parte degli oncologi. È fondamentale che i medici siano formati, e spesso sono carenti da questo punto di vista, per affrontare queste nuove dinamiche, garantendo che i pazienti possano beneficiare appieno di questa opportunità senza compromettere la qualità del loro follow-up e della loro salute a lungo termine.

La normativa offre una protezione sociale importante, ma deve essere affiancata da una comunicazione chiara e basata su evidenze scientifiche per evitare interpretazioni fuorvianti. L'oblio oncologico simboleggia un cambiamento culturale più ampio di quello semplicemente giuridico e normativo. Aver avuto un cancro non deve più essere considerato come un'etichetta permanente, ma piuttosto come una fase della vita ormai superata. Attraverso campagne di sensibilizzazione, la società sta iniziando a riconoscere l'importanza di trattare i guariti con equità e rispetto, senza pregiudizi al fine di superare lo stigma associato alla diagnosi oncologica. Il riconoscimento del diritto all'oblio rappresenta lo strumento per restituire dignità e libertà ai guariti dal cancro.

L'oblio oncologico non è solo una legge, ma un simbolo di speranza e rinascita. Rappresenta il diritto di guardare avanti, senza che il passato di malattia condizioni il futuro della vita riconquistata.

Questa legge non punta alla cancellazione dei dati sanitari personali, che devono continuare a essere presenti e disponibili nei sistemi informatici pubblici, perché servono a monitorare l'evoluzione del quadro clinico, ma anche a poter usufruire di eventuali agevolazioni o esenzioni dal ticket.

I dati sanitari devono quindi continuare ad essere disponibili anche per aspetti di ricerca e di validazione dei risultati dei trattamenti effettuati, al fine di contribuire a migliorare ulteriormente le possibilità terapeutiche e, di conseguenza, le potenzialità di guarigione.

Uno degli aspetti centrali dell'oblio oncologico è la ridefinizione del concetto di "guarigione oncologica" nella pratica clinica. Tradizionalmente, gli oncologi avevano evitato di usare il termine "guarito", preferendo espressioni come "libero da malattia" o "senza evidenza di malattia" (NED), per indicare lo stato del paziente dopo il trattamento, e questo, purtroppo, avviene ancora spesso essendoci medici che negano la possibilità di guarigione. La guarigione oncologica è un concetto complesso, che varia a seconda della prospettiva clinica, epidemiologica e legale. Secondo l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) e l'American Cancer Society (ACS) la guarigione dal cancro si verifica quando la malattia è scomparsa con il trattamento, non è necessaria ulteriore terapia e non ci si aspetta una recidiva. Tuttavia, raramente i medici possono garantire con certezza che il cancro non tornerà mai. La definizione di guarigione

in oncologia può anche basarsi su dati statistici: una persona può essere considerata guarita quando (libera da malattia e finiti i trattamenti attivi) il rischio di morte per la sua patologia si allinea a quello della popolazione generale. Al contrario la remissione è lo stato in cui il cancro risponde al trattamento o è sotto controllo. Una remissione completa (assenza di segni di malattia) può, nel tempo, essere considerata una possibile “guarigione”, ma esiste sempre un rischio di recidiva. Tuttavia, il riconoscimento legale di un periodo trascorso senza recidive come criterio per l’oblio oncologico richiede una riflessione su come comunicare efficacemente questo concetto ai pazienti. In questo contesto, l’oncologo deve bilanciare la necessità di rassicurare il paziente, sottolineando il raggiungimento di uno stato di “guarigione”, con la necessità di continuare un follow-up adeguato per monitorare eventuali rischi residui, nonché per monitorare le eventuali sequele di malattia e tossicità a lungo termine dei trattamenti ricevuti. La comunicazione deve essere chiara, empatica e basata su dati solidi, in modo che il paziente possa comprendere il proprio stato di salute e di guarigione in relazione ai criteri previsti dalla legge.

Dal punto di vista psicologico ed emotivo, il diritto all’oblio oncologico rappresenta una conquista significativa, poiché permette al paziente di sentirsi liberato dal peso della malattia. Al contempo, però, può generare ansia: il paziente potrebbe temere di perdere il supporto medico necessario per un corretto monitoraggio a lungo termine. Pertanto, il medico riveste un ruolo cruciale nel gestire aspettative e timori, affinché il diritto all’oblio oncologico non generi una sensazione di abbandono o di ‘oblio’ inteso in senso negativo, ma rappresenti piuttosto un percorso di transizione armonico verso la piena reintegrazione nella società.

Molti pazienti accolgono la legge sull’oblio oncologico con entusiasmo, vedendola come una liberazione dal peso psicologico e sociale della malattia. Tuttavia, non tutti i pazienti raggiungono il periodo di tempo necessario per beneficiare di questa tutela, il che può generare frustrazione e senso di ingiustizia.

L’oncologo deve essere preparato a gestire queste aspettative, spiegando con trasparenza i criteri della legge e aiutando il paziente a comprendere che il percorso di cura e follow-up rimane essenziale per la tutela della sua salute, indipendentemente dal riconoscimento giuridico dell’oblio.

È quindi necessario un importante percorso di formazione per gli operatori e di informazione per i pazienti, i loro caregiver, ma anche per tutta la popolazione generale, affinché una “legge di civiltà”, profondamente etica, raggiunga un concreto sviluppo nella società e il paradigma “Cancro = dolore = morte” venga sostituito dal concetto che è possibile guarire dal cancro qualora venga diagnosticato in fase precoce e trattato in modo tempestivo con le terapie più avanzate.

## BIBLIOGRAFIA

- European Society for Medical Oncology & ECPC. Guida per il Paziente sulla Sopravvivenza, in collaborazione con IPOS, 2023.
- E. Iannelli, M. Campagna, M. Ciccone, S. Mizzoni, F. Panzeri, "Aspetti sociali della malattia oncologica: per un ex malato di cancro è possibile accedere alle assicurazioni sulla vita? Ma a quali condizioni?" in 9° Rapporto sulla condizione assistenziale dei malati oncologici, 2017, consultabile al seguente link: [https://osservatorio.favo.it/wp-content/uploads/2020/03/R09.Cap\\_.07.pdf](https://osservatorio.favo.it/wp-content/uploads/2020/03/R09.Cap_.07.pdf)
- E. Iannelli, M. Campagna, R. de Miro, F. De Lorenzo, A. Candido, M. Paladini, L. Dal Maso, G. Beretta, M. Sacconi "Il diritto all'oblio del malato oncologico: una questione di civiltà" in 14° Rapporto sulla condizione assistenziale dei malati oncologici, 2022, consultabile al seguente link: <https://osservatorio.favo.it/quattordicesimo-rapporto/parte-prima/diritto-oblio-malato-oncologico/>
- E. Iannelli, F. De Lorenzo, S. Cinieri, G. Beretta, F. Perrone, "Il diritto all'oblio oncologico: dalla legge ai decreti attuativi" in 16° Rapporto sulla condizione assistenziale dei malati oncologici, 2024, consultabile al seguente link: <https://osservatorio.favo.it/sedicesimo-rapporto/parte-prima/diritto-oblio-oncologico/>
- <https://www.garanteprivacy.it/temi/sanita-e-ricerca-scientifica/oblio-oncologico>
- M. Paladini, Il diritto all'oblio oncologico: obblighi e divieti contrattuali; A. Renda, Il diritto all'oblio oncologico e l'adozione;
- M. Ferraresi, Il diritto all'oblio oncologico nell'accesso alle procedure concorsuali e elettive, al lavoro e alla formazione professionale;
- A. Candido, Il diritto all'oblio oncologico nel prisma dei diritti della personalità; M. Campagna, Il diritto all'oblio oncologico ed il diritto all'oblio nel Regolamento Privacy dell'UE: assonanze e dissonanze, tutti in Le nuove leggi civili commentate, 5/2024.
- American Cancer Society (ACS). (2021). Can Cancer Be Cured? Understanding Cure, Remission, and Survivorship.
- E. Iannelli, M. Di Maio, T.P. Latiano "Oblio oncologico: a che punto siamo con l'attuazione della legge e quali le implicazioni nella comunicazione tra oncologo e paziente?" in 17° Rapporto sulla condizione assistenziale dei malati oncologici, 2025 consultabile al seguente link: <https://osservatorio.favo.it/diciassettesimo-rapporto/parte-prima/oblio-oncologico-a-che-punto-siamo/>
- G. Beretta Diritto all'oblio oncologico. I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2022
- L. Dal Maso, G. D. Beretta, P. Tralongo, E. Iannelli, D. Serraino Guarigione dal cancro: una speranza diventata realtà. I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2023
- L. Dal Maso, S. Guzzinati, G. D. Beretta, D. Serraino, F. Perrone. Prevalenza e guarigione dopo la diagnosi di tumore: implicazioni della legge per il diritto all'oblio oncologico. I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2024



# 5 L'ORGANIZZAZIONE DELLE CURE DEL CANCRO E GLI EFFETTI SOCIOECONOMICI

## Meccanismi e gestione dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA)

Americo Cicchetti

Professore Ordinario, Facoltà di Economia, Università Cattolica del Sacro Cuore

### Cosa sono i LEA?

I LEA rappresentano le prestazioni e i servizi che il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è tenuto a fornire a tutti i cittadini, gratuitamente o dietro pagamento di una quota di partecipazione (ticket), con le risorse pubbliche raccolte attraverso la fiscalità generale (tasse). Di fatto delineano, in chiave tecnica ma anche normativa, i contenuti del diritto costituzionalmente garantito ai cittadini alla tutela della loro salute e che il SSN si impegna a garantire in modo uniforme sul territorio nazionale attraverso l'erogazione dei servizi assicurati dalle singole Regioni sulla base di "standard" definiti attraverso provvedimenti di natura regolamentare adottati dal Ministero della Salute (es. DM n. 70/2015 e DM n. 77/2022). I livelli essenziali di assistenza comprendono le tipologie di assistenza, i servizi e le prestazioni relativi alle aree di offerta idealmente individuate dal Piano Sanitario Nazionale (PSN). Tali livelli al momento corrispondono a quelli previsti dal PSN per il 1998-2000:

- l'assistenza sanitaria collettiva in ambiente di vita e di lavoro;
- l'assistenza distrettuale;
- l'assistenza ospedaliera.

### Il sistema dei LEA: definizione, erogazione, monitoraggio, valutazione e aggiornamento

La definizione dei LEA rappresenta solo il primo momento dell'architettura istituzionale che caratterizza l'attuale assetto federale del SSN, e che prevede competenze distribuite tra lo Stato e le Regioni e che vede proprio nel "sistema dei LEA" il cuore del pulsante dell'attuale modello di *shared governance* del SSN.

L'architettura istituzionale si caratterizza per l'esistenza di cinque momenti essenziali che sono a loro volta sottoposti alla responsabilità di diversi attori nell'ambito del SSN:

- La **definizione** del pacchetto di prestazioni e servizi che rientrano nel diritto alla

tutela della salute dei cittadini, ovvero la definizione dei LEA (che spetta al livello centrale di governo con il parere della Conferenza Stato Regioni);

- **l'erogazione** del pacchetto delle prestazioni e dei servizi rientranti nei LEA (che spetta alle Regioni);
- il **monitoraggio** dell'erogazione dei LEA nelle singole Regioni (a cura del Ministero della Salute grazie ai flussi informativi presenti nel NSIS, con il supporto di Agenas);
- la **valutazione** dell'erogazione dei LEA in condizioni di appropriatezza e di efficienza nell'utilizzo delle risorse, nonché la congruità tra le prestazioni da erogare e le risorse messe a disposizione dal Servizio Sanitario Nazionale, spetta al Comitato permanente per la verifica dell'erogazione dei Livelli Essenziali di Assistenza (Comitato LEA) istituito con decreto del Ministro della Salute del 21 novembre 2005 che utilizza gli 88 indicatori del Nuovo Sistema di Garanzia (NSG) e un sistema di adempimenti verificati in collaborazione con MEF;
- il continuo **aggiornamento** dei LEA necessario per incorporare i mutati bisogni dei cittadini e gli effetti dell'innovazione tecnologica sui processi assistenziali.

Questo contributo si occuperà della prima e dell'ultima fase del sistema dei LEA, la definizione e soprattutto l'aggiornamento.

### Definizione e aggiornamento dei LEA

I LEA sono stati definiti per la prima volta con l'adozione del decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 29 novembre 2001, recante «*Definizione dei livelli essenziali di assistenza*». All'interno dei 50 articoli e dei 12 allegati del dPCM, venivano declinati i servizi e le prestazioni articolate nelle tre macro-aree assistenziali, prevenzione collettiva e sanità pubblica, assistenza distrettuale e assistenza ospedaliera a loro volta suddivise in sotto aree fino a giungere alle singole attività/prestazioni.

Tale provvedimento è stato aggiornato dal dPCM 12 gennaio 2017 che però ha spiegato i suoi effetti in termini di effettiva fruibilità delle nuove prestazioni e servizi per i cittadini in tutte le Regioni, solo con l'approvazione del DM 24 novembre 2024, in vigore dall'1 gennaio 2025.

#### La struttura del dPCM – LEA 2017 (64 articoli e 12 allegati + sub-allegati)

Allegato 1	Prevenzione Collettiva e Sanità Pubblica
Allegato 2	Ausili monouso
Allegato 3	Presidi per persone affette da patologia diabetica e da malattie rare
Allegato 4	Nomenclatore prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale
Allegato 4A	Fattori di rischio per l'erogazione delle prestazioni di densitometria ossea
Allegato 4B	Condizioni per l'erogazione della chirurgia refrattiva
Allegato 4C	Criteri per la definizione delle condizioni di erogabilità delle prestazioni odontoiatriche
Allegato 4D	Elenco note e corrispondenti condizioni di erogabilità-indicazioni appropriatezza prescrittiva
Allegato 5	Ausili su misura e ausili di serie - elenchi 1, 2A e 2B
Allegato 6A	DRG ad alto rischio di non appropriatezza in regime di degenza ordinaria
Allegato 6B	Prestazioni ad alto rischio di non appropriatezza in regime di day surgery - trasferibili in regime ambulatoriale

<b>Allegato 7</b>	Elenco malattie rare esentate dalla partecipazione al costo
<b>Allegato 8</b>	Elenco malattie e condizioni croniche e invalidanti
<b>Allegato 8 bis</b>	Elenco malattie e condizioni croniche e invalidanti (vecchio elenco)
<b>Allegato 9</b>	Assistenza termale
<b>Allegato 10</b>	Prestazioni specialistiche per la tutela della maternità responsabile, escluse dalla partecipazione al costo in funzione preconcezionale (10A), prestazioni specialistiche per il controllo della gravidanza fisiologica, escluse dalla partecipazione al costo (10B) e condizioni di accesso alla diagnosi prenatale invasiva, in esclusione dalla quota di partecipazione al costo (10C)
<b>Allegato 11</b>	Modalità di erogazione dei dispositivi medici monouso
<b>Allegato 12</b>	Modalità di erogazione delle prestazioni di assistenza protesica

La responsabilità dell'aggiornamento del dPCM LEA spetta alla *Commissione nazionale per l'aggiornamento dei LEA e la promozione dell'appropriatezza nel Servizio Sanitario Nazionale*. La Commissione, ai sensi dell'articolo 1, comma 556 della legge 28 dicembre 2015, n. 208, è nominata e presieduta dal Ministro della Salute e coordinata dal Direttore Generale della Direzione della Programmazione e dell'Edilizia Sanitaria. La composizione, stabilita in 15 esperti qualificati e altrettanti supplenti, è prevista ope legis e prevede la partecipazione di Istituto Superiore di Sanità, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, Agenzia Italiana del Farmaco, Ministero dell'Economia e della Finanza, Regioni e Province Autonome, esperti qualificati nominati dal Ministro. Nel caso di nuove prestazioni e servizi che non hanno impatto finanziario, in quanto non incrementano la spesa, l'introduzione nei LEA avviene attraverso un Decreto del Ministro della Salute (e non attraverso un dPCM) (Tab. 29).

Richiesta da parte dell'interessato sul portale dedicato del Ministero della Salute (<https://www.salute.gov.it/new/it/tema/livelli-essenziali-di-assistenza/richiesta-di-aggiornamento-dei-lea/>)

Istruttoria da parte degli uffici (scheda LEA);

Assegnazione della pratica alla sotto-commissione competente (eventuale valutazione di HTA per i casi complessi ad alto impatto);

Proposta di aggiornamento da parte della Commissione LEA (riunione in seduta plenaria);

Pre - Concertazione tecnica con il Ministero dell'Economia e delle Finanze;

Schema di decreto del Ministro della Salute;

Concertazione con il Ministero dell'Economia e delle Finanze/parere della Commissione Nazionale Tariffe;

Parere della Conferenza Stato Regioni, in caso di richieste iso-risorse, ovvero intesa con la Conferenza Stato-Regioni in caso di richieste con oneri a carico dello Stato;

Parere delle Commissioni parlamentari Camera e Senato;

DM, in caso di richieste iso-risorse, ovvero DPCM in caso di richieste con oneri a carico dello Stato;

Registrazione della Corte dei Conti;

Pubblicazione in Gazzetta Ufficiale.

**TABELLA 29. Procedura di aggiornamento dei LEA (Legge 208/2015 art. 1, comma 558).**

Fonte: Elaborazione dell'autore su dati Ministero della Salute

A ben vedere l'aggiornamento del pacchetto di prestazioni e servizi che definiscono il diritto alla tutela della salute, espresso attraverso i LEA approvati con il dPCM e il DM sopra descritti, avviene anche attraverso altri canali.

Esistono, di fatto, altre tre "porte d'accesso" per l'inserimento delle prestazioni nei LEA.

Per i farmaci, le terapie avanzate e i vaccini, l'inserimento nei LEA spetta all'Agenzia Italiana del Farmaco che, attraverso la determina del Consiglio di Amministrazione, decide in merito a rimborsabilità e prezzo a carico del SSN del medicinale, alla luce del giudizio espresso dalla Commissione Scientifico Economica (*appraisal*) che a sua volta riceve dall'ufficio prezzi e rimborsi la valutazione (*assessment*) sul profilo costo-efficacia del prodotto. Questa fase di *assessment* è oggi supportata, laddove sia stato elaborato, dal *Joint Clinical Assessment* (JCA) in base a quanto previsto dal Regolamento (UE) 2021/2282 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2021 relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie e che modifica la direttiva 2011/24/UE. Le singole agenzie nazionali, e quindi anche l'AIFA e la sua CSE, hanno una forte raccomandazione ad utilizzare i JCA laddove disponibili. È bene sottolineare che i JCA contengono la valutazione dei soli domini clinici (sicurezza ed efficacia) lasciando ai Paesi membri il completamento dell'*assessment* per quanto riguarda i domini organizzativo, economico, sociale, legale ed etico.

Per quanto riguarda i programmi di vaccinazione ed immunizzazione, questi sono inseriti nei LEA di fatto attraverso lo strumento del Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale che a sua volta si compone del Calendario Vaccinale Nazionale di competenza del Ministero della Salute (Direzione Generale della Prevenzione) la quale si avvale, per le fasi di *assessment* e di *appraisal*, del National Immunization Technical Advisory Group (NITAG).

Un discorso a parte va fatto per i dispositivi medici per i quali non esiste un unico percorso di definizione e aggiornamento dei LEA. Taluni dispositivi, come ad esempio gli ausili monouso e quelli per l'assistenza alle persone con diabete, sono inseriti all'interno del dPCM LEA all'art. 10 (assistenza integrativa) e dettagliati nell'Allegato 2 e Allegato 3, rispettivamente. In altri casi, come per esempio le apparecchiature elettromedicali, i robot chirurgici ma anche gli altri dispositivi utilizzati in chirurgia (impiantabili e non), sono associati al codice DRG della prestazione ospedaliera che, remunerata da una tariffa, copre tutti i costi fissi e variabili relativi alla prestazione, compreso il dispositivo. La possibilità di adottare una innovazione per un ospedale (soprattutto per quelli accreditati) dipende dalla dinamica dei prezzi soprattutto per i dispositivi ad alto costo. Alcune Regioni, a questo proposito, per alcune prestazioni ospedaliere remunerate con tariffe DRG non capaci di remunerare il costo di un dispositivo particolarmente costoso, hanno adottato la soluzione di pagarlo a parte. In questo caso, però, l'approccio configura l'erogazione di una prestazione extra-LEA e per questo non consentita alle Regioni in piano di rientro dal deficit con i conseguenti profili di iniquità spesso sottolineati da associazioni di pazienti e cittadini.

### **Il ruolo dell'HTA nella definizione e nell'aggiornamento dei LEA**

L'attuale scenario del "sistema LEA", soprattutto per quello che attiene la fase di definizione-aggiornamento, appare ancora in assestamento. Se infatti è chiaro quali



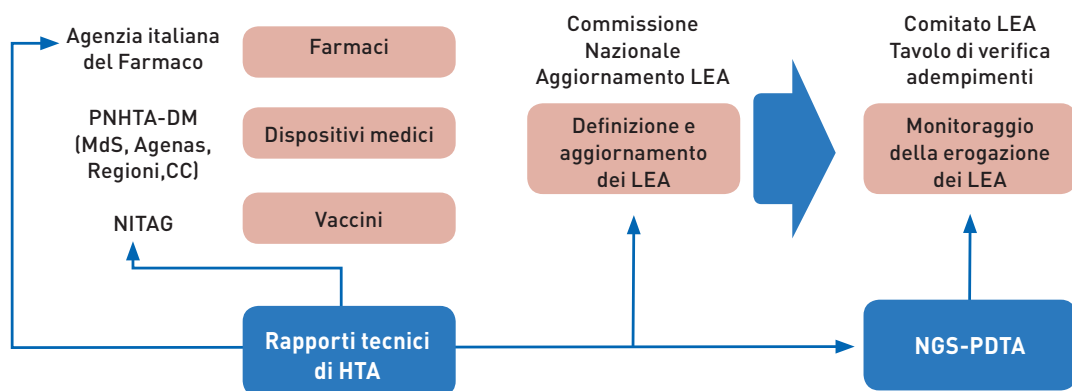
siano le responsabilità e le metodologie adottate per le fasi di *appraisal* e di decisione, lo scenario è ancora eterogeneo nella fase di “*assessment*” e, in particolare, in merito al ruolo assegnato all’uso dell’evidenza scientifica e quindi all’approccio *dell’health technology assessment* (HTA) a supporto delle decisioni (Fig. 47). Allo stesso modo il livello di strutturazione del processo di individuazione dei LEA è differenziato in relazione alla “natura” del LEA: come già sopra anticipato le terapie farmacologiche, l’uso dei dispositivi medici, le prestazioni ambulatoriali e protesiche, le vaccinazioni e le procedure chirurgiche (ecc), sono valutate, ai fini dell’ingresso dei LEA, attraverso percorsi molto diversi e sotto responsabilità diverse. L’AIFA per i farmaci, il NITAG per i programmi di prevenzione, il Programma nazionale di *health technology assessment* per i dispositivi medici coordinato da Agenas, la Commissione Nazionale per l’aggiornamento dei LEA presso il Ministero della Salute per tutto il resto, denotano “porte di ingresso” diverse per le innovazioni che costantemente giungono al letto e/o al domicilio del paziente.

La necessità di dotarsi di un unico strumento istituzionale per la generazione delle evidenze a supporto delle decisioni di copertura (LEA), rimborsabilità e prezzi nel SSN, appare necessario anche alla luce dell’avvio del Programma europeo di HTA grazie all’attuazione del Regolamento (UE) 2021/2282 sulla valutazione delle tecnologie sanitarie (HTAR) che è entrato in vigore l’11 gennaio 2022 e si applica dal 12 gennaio 2025.

### I recenti sviluppi nell’aggiornamento dei LEA

Come già sopra riportato il primo aggiornamento dei LEA dopo il dPCM del 2001, è intervenuto nel 2017, ma solo con il Decreto ministeriale del 25 novembre 2024, che ha adottato il nuovo nomenclatore tariffario delle prestazioni di specialistica ambulatoriale e protesica, è stato possibile per i cittadini avere accesso alle nuove prestazioni e servizi a partire dall’1 gennaio 2025.

Il DM di cui sopra è stato inizialmente sospeso per via del ricorso avanzato dinanzi il Tribunale Amministrativo Regionale (TAR) del Lazio da diverse organizzazioni



**FIGURA 47.** Il ruolo dell’HTA per il “sistema LEA”.

che tutelano gli interessi di operatori del settore. Su istanza del Ministero della Salute il provvedimento è stato “ripristinato” il 30 dicembre 2024 dallo stesso TAR per poi diventare operativo dall’1 gennaio 2025.

Questo provvedimento ha aggiornato 1.113 tariffe associate alle prestazioni di specialistica ambulatoriale e protesica sulle 3.171 che compongono il nomenclatore (35% del totale). L’impatto finanziario complessivo del nuovo nomenclatore è stato coperto con un maggior stanziamento di quasi 550 milioni di euro, 502,3 milioni per la specialistica ambulatoriale e 47,6 milioni per la protesica, ovvero 150 milioni in più rispetto a quanto previsto dal precedente tariffario approvato con il DM 23 giugno 2023 e mai entrato in vigore.

Il nuovo tariffario ha aggiornato, dopo 28 anni, il nomenclatore delle prestazioni di specialistica ambulatoriale e, dopo 25 anni, quello dell’assistenza protesica.

Questo sofferto aggiornamento sembra però segnalare finalmente un cambio di passo. Infatti con l’istituzione della Commissione nazionale per l’aggiornamento dei LEA il processo si è chiarito nelle responsabilità e nell’approccio, richiamando l’HTA come metodologia di riferimento. Si sono succedute tre Commissioni; la prima ha operato tra il 2016 e il 2019, la seconda tra il 2020 e il 2023, e la terza si è insediata nel luglio del 2024 ed è ancora attiva.

Il lavoro delle prime due Commissioni ha permesso di analizzare ben 358 richieste di aggiornamento pervenute per 155 singoli argomenti (date le richieste multiple su stesse tematiche) accogliendone 90.

Queste 90 proposte, con il relativo aggiornamento tariffario, sono ora inserite in un dPCM e in un DM all’attenzione della Commissione Stato Regioni sin dal mese di maggio 2025. L’adozione dei due provvedimenti permetterebbe di conseguire un secondo aggiornamento prima della fine del 2025 (dopo quello del 2001 e del 2017 divenuto operativo solo a gennaio 2025) con una evidente accelerazione del processo. Questo non è però ancora sufficiente data la dinamica accelerata dell’innovazione tecnologica a fronte di bisogni crescenti espressi dai cittadini.

## **I LEA in ambito oncologico**

L’assistenza in ambito oncologico è garantita attraverso una articolata architettura di servizi e prestazioni LEA che riguarda tutte le fasi del continuum salute-malattia-salute:

- screening oncologici (programmi di prevenzione attraverso screening di popolazione per tumori come quello della mammella, del collo dell’utero e del colon-retto);
- programmi di immunizzazione (es. vaccino HPV);
- attività di diagnosi e stadiazione (prestazioni di diagnosi clinica, diagnostica per immagini, biopsie e esami istologici necessari alla conferma della diagnosi e alla determinazione dello stadio tumorale, diagnostica di genetica molecolare);
- terapie oncologiche (cure ambulatoriali e ospedaliere comprendenti chemioterapia, radioterapia, immunoterapia e ATMP);
- cure palliative (servizi di supporto per migliorare la qualità della vita dei pazienti in fase avanzata o terminale);

- follow-up e sorveglianza (controlli periodici per monitorare lo stato di salute dei pazienti dopo il trattamento);
- assistenza sociosanitaria e il supporto psicologico.

Il lungo elenco, al quale si deve aggiungere il diritto all'esenzione dai ticket, offre un vasto range di opportunità per pazienti e professionisti. Va riconosciuto, d'altra parte, che in alcuni casi la mancanza della logica di percorso nella definizione dei LEA, porti a delle incongruenze e a dei disallineamenti temporali tra prestazioni e servizi che invece avrebbero bisogno di essere disponibili nello stesso momento. Solo come esempio si osserva che l'approvazione di un farmaco senza la contemporanea disponibilità del test di genetica molecolare associato, non permette l'immediata fruibilità della prestazione per il paziente.

Una attenzione particolare va posta sull'ambito sempre più rilevante della genetica molecolare. Ad oggi il dPCM LEA 2017 e il tariffario del 25 novembre 2024 prevedono, all'interno dell'Allegato 4 (sub-allegati A-B-C-D-E), la prescrivibilità del test in relazione alla patologia di riferimento. Questo approccio, pur nella sua chiarezza non sembra compatibile con la dinamica dell'innovazione che apre continuamente nuove strade nel percorso diagnostico-terapeutico che necessiterebbe un continuo aggiornamento della combinazione patologia-gene-test. Per questo si sta immaginando una evoluzione che strutturi le prestazioni di genetica molecolare per fasce che si differenziano per il numero di geni indagati, e che tendono a coincidere con i pannelli utilizzati nei sequenziamenti massivi non solo in ambito oncologico. La conseguenza sarebbe la modifica del sistema tariffario differenziando la genetica medica/citogenetica dalle prestazioni di patologia molecolare genetica prediligendo l'approccio delle analisi di sequenze ad ampio spettro (come NGS). Questo approccio è quello che ha ispirato il percorso di ulteriore aggiornamento dei LEA in corso.

### **Le criticità da affrontare**

La questione della tempestività dell'aggiornamento LEA è certamente una priorità da affrontare. Infatti, la principale conseguenza della mancanza di tempestivi aggiornamenti è l'emergere di disparità tra le Regioni in piano di rientro e le altre Regioni. Le prime, infatti, in presenza di una innovazione promettente ma non ancora inserita nei LEA (indipendentemente dal "canale d'accesso" seguito), non possono utilizzare risorse extra-fondo sanitario per pagare tali prestazioni (non ancora coperte e pagabili dal SSN), diversamente dalle altre Regioni. Questo crea disparità i cui effetti appaiono particolarmente odiosi ed iniqui per i cittadini. Un segnale positivo sulla via dell'accelerazione dell'aggiornamento dei LEA deriva dalle previsioni delle ultime leggi finanziarie che hanno vincolato una dotazione finanziaria specifica all'aggiornamento: per gli anni 2025 e seguenti saranno disponibili 450 milioni di euro (200 milioni di euro previsti dalla Legge n. 234/2021 [art. 1, c. 288]; 200 milioni di euro previsti dalla Legge n. 213/2023 [art. 1, c. 235]; 50 milioni di euro previsti dalla Legge n. 207/2024 [art. 1, c. 302]).

Ancora in merito al processo di aggiornamento, è necessario chiarire le modalità pratiche per garantire alle rappresentanze dei cittadini e dei pazienti, e agli altri stakeholder (vedi l'industria) di contribuire efficacemente al processo di definizione dei

LEA. L'istituzione del RUAS (Registro unico associazioni pazienti) e le previsioni dei commi 293-297 dell'art. 1 della Legge n. 207 del 30 dicembre 2024, offrono un quadro che dovrà essere operazionalizzato considerando le esperienze in corso (vedi lo *Stakeholder Network* avviato da Agenas nell'ambito del Programma nazionale di HTA dei dispositivi medici).

Collegato a questo aspetto c'è quello della trasparenza delle procedure e delle valutazioni tecniche alla base delle decisioni. Fermo restando il diritto all'accesso civico ampiamente garantito dal nostro ordinamento, la delicatezza delle tematiche trattate e la mancanza di un quadro normativo ancora chiaro riduce l'accesso alle informazioni in merito alle tempistiche delle attività di valutazione, agli stati di avanzamento e agli esiti delle valutazioni effettuate.

Queste difficoltà sono in parte giustificate da un'altra importante criticità, ovvero la scarsità delle risorse e delle specifiche competenze necessarie per attivare processi di valutazione robusti che esitano in report di HTA in grado di offrire ai decisori informazioni indipendenti e scientificamente fondate da un lato, e dall'altro capaci di fornire agli stakeholder informazioni sintetiche e accessibili da poter consultare laddove necessario.

Infine, una criticità emerge alla luce delle attuali traiettorie dell'innovazione tecnologica. Molte innovazioni in medicina derivano dall'integrazione di diverse "piattaforme tecnologiche" (farmaci, dispositivi, soluzioni digitali, ecc.). Sarebbe per questo auspicabile giungere ad un unico programma di HTA nazionale che produca dati ed evidenze a supporto delle fasi di *appraisal* e di decisione che avvengono oggi in diverse istituzioni del SSN (MdS, AIFA, Regioni).

A questo proposito importante ricordare che l'Italia, grazie all'iniziativa di Agenas in collaborazione con il Ministero della Salute, AIFA ed ISS è soggetto beneficiario di un finanziamento di un milione di euro della Commissione Europea (*Technical Support Instrument - TSIC-RoC - 27547 REFORM/2021/OP/0006 Lot 1*) che ha l'obiettivo di disegnare la "Riorganizzazione della governance nazionale italiana delle tecnologie sanitarie". L'obiettivo del supporto è individuare un modello maturo ed integrato di HTA che assicuri valutazioni robuste, omogenee e tempestive a tutti i decisori sia a livello nazionale che regionale.

## La tossicità finanziaria in oncologia

---

Francesco Perrone, Laura Arenare, Maria Carmela Piccirillo, Massimo Di Maio

### Introduzione

Nel 2014, una giovane oncologa statunitense di nome Nandita Khera scrisse un articolo breve, ma estremamente provocatorio, per la sezione “Art of Oncology” del *Journal of Clinical Oncology*<sup>1</sup>. Il suo appello era chiaro: bisognava iniziare a valutare e documentare la tossicità finanziaria dei trattamenti contro il cancro nella letteratura scientifica.

Fino a quel momento, l'attenzione della comunità oncologica si era concentrata principalmente sull'efficacia delle terapie e sulle tossicità di tipo medico, tralasciando l'aspetto economico. Khera raccontò la storia di due suoi giovani pazienti a cui erano state proposte terapie che non avevano l'obiettivo di guarirli ma che, nella migliore delle ipotesi, avrebbero prolungato la loro vita di qualche mese, al costo non solo di possibili effetti collaterali medici, ma anche di una spesa ingente che avrebbe compromesso l'equilibrio economico delle loro famiglie.

Quando i pazienti le chiesero consigli su come gestire i costi, Khera si rese conto di non saper rispondere. Entrambi i pazienti finirono per fare scelte condizionate più dalle proprie finanze che dalle proprie condizioni di salute. L'articolo di Khera era, dunque, una pressante richiesta alla comunità scientifica: era arrivato il momento di prendere sul serio l'impatto economico delle cure oncologiche e misurarlo con lo stesso rigore con cui si misurano le tossicità mediche.

### Dagli Stati Uniti all'Italia: la crescita della ricerca sulla tossicità finanziaria

La provocazione di Khera colpì nel segno. Da quel momento, la letteratura scientifica iniziò a popolarsi di pubblicazioni sulla tossicità finanziaria del cancro. Il numero di articoli recensiti da PubMed sull'argomento passò da 205 nel 2014 a 5.518 nel 2024.

I primi studi, come era prevedibile, provenivano dagli Stati Uniti. Il loro Sistema Sanitario, che richiede una significativa partecipazione economica da parte dei pazienti, ha reso evidente il problema. Questi studi dimostrarono non solo che i malati

di cancro rischiano la bancarotta molto più dei cittadini sani<sup>2</sup>, ma anche che i pazienti che lamentavano difficoltà economiche avevano una qualità della vita peggiore<sup>3</sup> e un rischio di morte maggiore (un *hazard ratio* di 1,79) rispetto a chi non aveva tali problemi<sup>4</sup>.

Convinti che l'esistenza del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) in Italia ci mettesse al riparo da questi effetti (almeno per l'aspetto relativo alla partecipazione economica da parte dei pazienti alle spese sanitarie), decidemmo di esplorare il tema anche nel nostro Paese. Nel 2016, spinti da alcuni articoli che segnalavano come ci fossero strumenti già in uso da molti anni che provavano a misurare gli effetti di tipo economico del cancro, decidemmo di esplorare i database degli studi clinici coordinati nei due decenni precedenti dall'Istituto dei Tumori di Napoli e verificare se vi erano segnali di una qualche forma di difficoltà economica tra i pazienti che avevano partecipato a quegli studi<sup>5</sup>. Si trattava di 3.670 pazienti affetti da tumori del polmone, della mammella o dell'ovaio, e per tutti era stato utilizzato il questionario EORTC C30, che include la domanda 28: "Durante gli ultimi 7 giorni, le condizioni fisiche e il trattamento medico hanno causato difficoltà finanziarie?".

I risultati furono sorprendenti:

- Il 26% dei pazienti dichiarava una difficoltà economica al primo questionario, prima ancora di iniziare il trattamento. Questa percentuale era più alta tra i pazienti con meno di 65 anni, le donne e i pazienti seguiti in Centri del Centro-Sud Italia.
- C'era una correlazione tra il disagio economico iniziale e una peggiore qualità della vita durante il trattamento. I pazienti con difficoltà finanziarie all'inizio avevano un rischio del 35% più alto di veder peggiorare la propria qualità della vita.
- Il 22,5% dei pazienti vedeva peggiorare la propria condizione economica durante il trattamento e, dato del tutto inatteso, aveva un rischio di morte maggiore (*hazard ratio* di 1,20) rispetto a chi non peggiorava. Questo dato, sebbene meno estremo di quello statunitense, non era affatto trascurabile, soprattutto considerando che in Italia i farmaci oncologici sono a carico del SSN e che i pazienti inclusi negli studi clinici sono potenzialmente avvantaggiati. L'entità del danno, infatti, si può considerare clinicamente rilevante in quanto paragonabile al beneficio ottenuto dall'introduzione di alcuni nuovi farmaci approvati per il trattamento del tumore al seno e di altri tumori.

### **La nascita di PROFFIT: misurare la tossicità finanziaria nel contesto italiano**

La semplice domanda del questionario EORTC C30 era utile, ma non sufficiente. Mancava di specificità: dire di avere difficoltà finanziarie non svelava la natura e le cause del problema. Era necessario uno strumento di misurazione più approfondito e specificamente pensato per la realtà italiana.

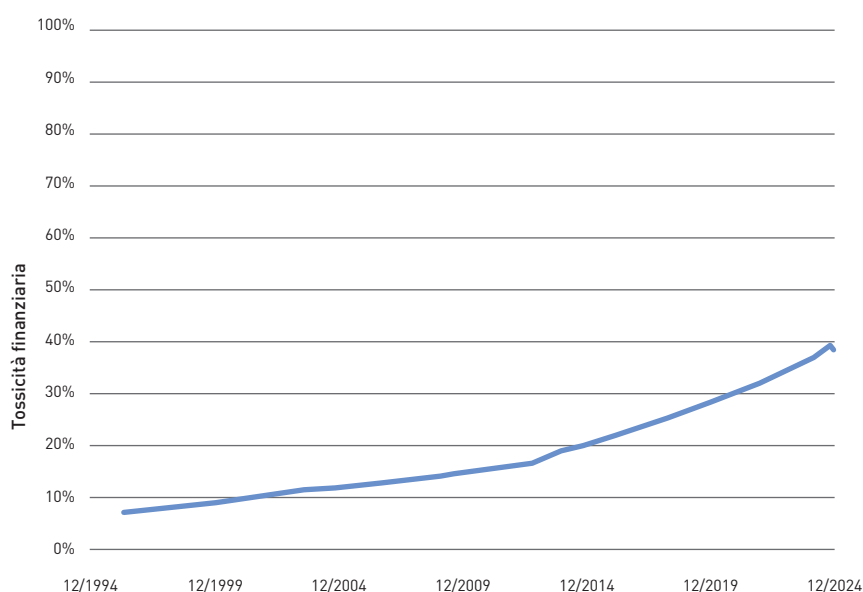
Grazie a un finanziamento dell'AIRC (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro), nacque il progetto per sviluppare uno strumento di misurazione della tossicità finanziaria in Italia e per l'identificazione dei suoi determinanti<sup>6</sup>. La metodologia applicata fu analoga a quella che negli Stati Uniti aveva portato allo sviluppo del questionario COST<sup>7</sup>, basandosi sul contributo di caregiver e, soprattutto, dei pazienti, secon-

do un approccio formalizzato dalla *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR). Tuttavia, la decisione di produrre uno strumento completamente nuovo fu dettata dalla considerazione, supportata anche da altri autori<sup>8</sup>, che la tossicità finanziaria del cancro è inevitabilmente e fortemente determinata dal contesto e dalla struttura organizzativa del Sistema Sanitario a disposizione dei cittadini. Le differenze tra Stati Uniti e Italia erano significative, e una semplice traduzione dello strumento statunitense non avrebbe probabilmente colto tutte le specificità<sup>9</sup>.

Il percorso di ricerca ha confermato la correttezza di questa intuizione: non a caso, il questionario COST, composto da 11 domande, esplora principalmente le reazioni psicologiche alla tossicità finanziaria, quasi come se per un cittadino americano il pagamento delle cure fosse un fatto scontato. Al contrario, lo strumento italiano contiene numerose domande relative alle cause della tossicità finanziaria, riflettendo la tendenza del cittadino italiano a denunciare e contestare le ragioni economiche del disagio.

Lo strumento prodotto in Italia, battezzato PROFFIT (Patient Reported Outcome for Fighting Financial Toxicity), consta di 16 domande. Proprio nella scelta del nome era insita l'intenzione di sviluppare uno strumento che non si limitasse a descrivere l'entità del fenomeno, ma fornisse anche indicazioni sulle sue cause e sui suoi determinanti, con l'obiettivo di supportare l'implementazione di politiche sanitarie più efficaci. Sette dei 16 item possono essere combinati in uno score – il PROFFIT-score – che varia da 0 a 100 e rappresenta una stima della difficoltà finanziaria. I restanti 9 item, da considerare singolarmente, rappresentano possibili determinanti della tossicità finanziaria e si articolano in tre macro-aree concettuali:

- Le spese che il Servizio Sanitario Nazionale non copre a sufficienza, distinguendo tra quelle superflue (come l'acquisto di integratori) e quelle che meriterebbero una maggiore copertura (come la diagnostica o prestazioni odontoiatriche e di chirurgia ricostruttiva difficilmente accessibili nel servizio pubblico).



**FIGURA 48.** Stima dell'andamento della tossicità finanziaria in Italia nel corso degli anni.

- I trasporti e la distanza del Centro di cura da casa, un tema di grande rilevanza nel dibattito sulla necessità di potenziare la medicina del territorio.
- L'efficienza della presa in carico da parte dei professionisti del Servizio Sanitario Nazionale, aspetto cruciale in un contesto come quello oncologico, che richiede il contatto con molteplici specialisti.

Nel percorso di ricerca, abbiamo così prodotto una serie di studi per sviluppare, validare e testare l'affidabilità di PROFFIT<sup>6,10</sup>. Successivamente, il questionario è stato convalidato in un'altra casistica per verificare la sua correlazione con le risposte alla domanda 28 del questionario EORTC C30 e con la qualità di vita dei pazienti<sup>11</sup>. Le analisi più recenti hanno confermato la stabilità nel tempo di queste correlazioni.

Nel 2023, PROFFIT è stato tradotto e validato in inglese per l'uso nel Regno Unito, data la notevole analogia strutturale tra il SSN italiano e il NHS inglese<sup>12</sup>. Nel 2024, PROFFIT è stato riconosciuto in un Consensus Statement promosso da ESMO come l'unico altro strumento disponibile e validato oltre al COST per l'uso in pazienti affetti da qualsiasi tipo di cancro<sup>13</sup>. Oggi, il questionario viene utilizzato in numerosi studi clinici per misurare la tossicità finanziaria e confrontare strategie terapeutiche. Recentemente, è stata avviata la validazione in lingua turca (NCT 07088978).

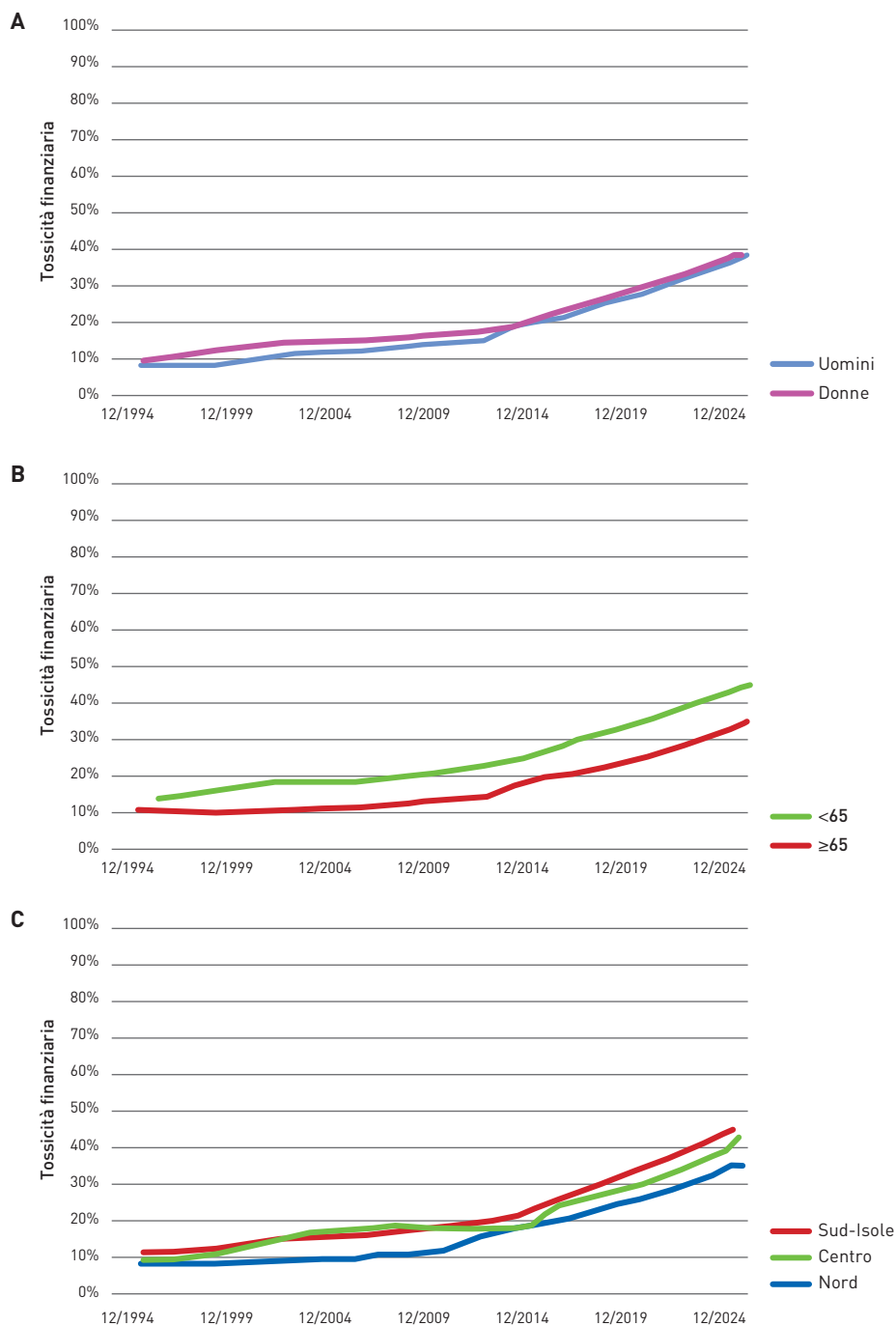
### **L'evoluzione della tossicità finanziaria in Italia (1996-2024)**

Nell'ultimo paragrafo di questo capitolo, vorremmo provare ad inquadrare nel tempo il fenomeno della tossicità finanziaria del cancro in Italia. Ci serviremo per questo sia dei dati raccolti mediante l'uso di PROFFIT sia di quelli raccolti mediante la domanda 28 del questionario EORTC C30. Si tratta ovviamente di strumenti diversi ma fortemente correlati, come dimostrato dagli studi di validazione.

In particolare, per PROFFIT sono disponibili dati su 2.166 pazienti tra ottobre 2019 e dicembre 2024, raccolti negli studi di validazione e in casistiche cliniche (Ospedale Mauriziano e Ospedale Molinette di Torino, Rete Oncologica Campana, indagine AN-DOS). Per la domanda 28 sono disponibili i dati raccolti nei 16 studi che hanno dato l'avvio al progetto di ricerca (3.670 pazienti tra marzo 1996 e maggio 2012) e i dati su ulteriori 670 pazienti inseriti in altri studi promossi dall'istituto dei Tumori di Napoli e condotti tra marzo 2009 e dicembre 2018.

Poiché entrambi gli strumenti (PROFFIT-score e domanda 28) producono un valore espresso in una scala da 0 a 100, è possibile, seppur con molti *caveat*, costruire un grafico dell'andamento del fenomeno della tossicità finanziaria, misurata con questi due strumenti nel corso di un lungo periodo di tempo, dal 1996 al 2024. La Figura 48, prodotta applicando un metodo statistico che consente di facilitare la lettura dei grafici a dispersione<sup>14</sup>, mostra come nel corso degli anni vi sia una tendenza al peggioramento della tossicità finanziaria. La Figura 49 dimostra, inoltre, come nel corso del tempo si mantengano stabili alcune tendenze del fenomeno: una tossicità finanziaria lievemente maggiore nelle donne rispetto agli uomini (Fig. 49A), una tossicità finanziaria decisamente maggiore per i pazienti al di sotto dei 65 anni (in età lavorativa) rispetto a quelli più anziani (Fig. 49B) e una tossicità finanziaria sempre maggiore per i pazienti del Sud e delle isole e sempre minore per i pazienti del Nord, con un trend intermedio (ma più vicino al Sud che al Nord) per i pazienti del Centro (Fig. 49C).





**FIGURA 49.** Andamento della tossicità finanziaria nei sottogruppi : A. Genere (donne vs uomini), B. Età (al di sotto vs al di sopra dei 65 anni), C. Macroregione (Nord vs Centro vs Sud e Isole).

## Conclusioni

L'impatto economico del cancro, che una volta era ignorato, è oggi un tema centrale nel dibattito scientifico. In Italia, la ricerca ha dimostrato che, nonostante la presenza del Servizio Sanitario Nazionale, la tossicità finanziaria è un fenomeno reale, forse in peggioramento, che influisce negativamente sulla qualità della vita e sulla prognosi dei pazienti. Lo sviluppo di strumenti di misurazione specifici come il questionario PROFFIT segna un passo avanti importante. Oltre a quantificare il problema, PROFFIT ne individua le cause strutturali, offrendo così una base solida per l'implementazione di politiche sanitarie mirate e per la creazione di un'oncologia sempre più attenta non solo agli aspetti clinici, ma anche al benessere economico e sociale dei pazienti. La collaborazione tra Centri di ricerca e l'uso di questi strumenti rappresentano la via per garantire una cura del cancro più equa e completa.

## BIBLIOGRAFIA

1. Khera N. Reporting and grading financial toxicity. *J Clin Oncol* 2014; 32(29): 3337-8.
2. Ramsey S, Blough D, Kirchhoff A, et al. Washington State cancer patients found to be at greater risk for bankruptcy than people without a cancer diagnosis. *Health Aff (Millwood)* 2013; 32(6): 1143-52.
3. Lathan CS, Cronin A, Tucker-Seeley R, Zafar SY, Ayanian JZ, Schrag D. Association of Financial Strain With Symptom Burden and Quality of Life for Patients With Lung or Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34(15): 1732-40.
4. Ramsey SD, Bansal A, Fedorenko CR, et al. Financial Insolvency as a Risk Factor for Early Mortality Among Patients With Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34(9): 980-6.
5. Perrone F, Jommi C, Di Maio M, et al. The association of financial difficulties with clinical outcomes in cancer patients: secondary analysis of 16 academic prospective clinical trials conducted in Italy. *Ann Oncol* 2016; 27(12): 2224-9.
6. Riva S, Bryce J, De Lorenzo F, et al. Development and validation of a patient-reported outcome tool to assess cancer-related financial toxicity in Italy: a protocol. *BMJ Open* 2019; 9(9): e031485.
7. de Souza JA, Yap BJ, Hlubocky FJ, et al. The development of a financial toxicity patient-reported outcome in cancer: The COST measure. *Cancer* 2014; 120(20): 3245-53.
8. Altice CK, Banegas MP, Tucker-Seeley RD, Yabroff KR. Financial Hardships Experienced by Cancer Survivors: A Systematic Review. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109(2).
9. Perrone F, Di Maio M, Efficace F, et al. Assessing Financial Toxicity in Patients With Cancer: Moving Away From a One-Size-Fits-All Approach. *J Oncol Pract* 2019; 15(8): 460-1.
10. Riva S, Efficace F, Di Maio M, et al. A qualitative analysis and development of a conceptual model assessing financial toxicity in cancer patients accessing the universal healthcare system. *Support Care Cancer* 2021; 29(6): 3219-33.
11. Arenare L, Porta C, Barberio D, et al. Confirmatory validation analysis of the PROFFIT questionnaire to assess financial toxicity in cancer patients. *ESMO Open* 2023; 8(6): 102192.
12. Patel A, Perrone F, Ashcroft DM, Flaum N, Cook N, Riva S. Cross-cultural adaptation of the PROFFIT Instrument to measure financial toxicity in people living with cancer within a UK population. *J Cancer Policy* 2023; 38: 100440.
13. Carrera PM, Curigliano G, Santini D, et al. ESMO expert consensus statements on the screening and management of financial toxicity in patients with cancer. *ESMO Open* 2024; 9(5): 102992.
14. Cleveland WS, Devlin SJ, Grosse E. Regression by local fitting: Methods, properties, and computational algorithms. *Journal of Econometrics* 1988; 37(1): 87-114.

## La migrazione sanitaria interregionale per intervento chirurgico per tumore maligno della mammella in Italia

Paola D'Errigo<sup>1</sup>, Valerio Manno<sup>2</sup>, Stefano Rosato<sup>1</sup>, Maria Masocco<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Centro Nazionale per la Salute Globale, Istituto Superiore di Sanità

<sup>2</sup> Servizio di Statistica, Istituto Superiore di Sanità

<sup>3</sup> Centro Nazionale per la Prevenzione delle malattie e la Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità

### Introduzione

In questo approfondimento viene analizzata la mobilità sanitaria interregionale passiva per intervento chirurgico per tumore maligno della mammella. Il carcinoma della mammella è il tumore femminile più frequente ed è responsabile di circa 1/3 di tutti i casi di tumore fra le donne in Italia. Nel 2024 il carcinoma della mammella è stato il tumore più frequentemente diagnosticato in Italia (53.686 casi), seguito dal colon-retto (48.706), polmone (44.831), prostata (40.192) e vescica (31.016). Grazie al rafforzamento dei programmi di screening e ad una generale maggiore attenzione alla prevenzione, per questo tipo di tumore si è osservato un miglioramento nel tempo della prognosi, tale che la probabilità di sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi è pari all'88%<sup>1</sup>. Inoltre, è aumentata nel tempo la quota di tumori maligni della mammella diagnosticata in fase iniziale, garantendo oltre al generale miglioramento della prognosi la possibilità di trattare chirurgicamente le pazienti con intervento conservativo, con un evidente impatto positivo anche sugli aspetti psico-sociali della vita delle pazienti.

L'approccio chirurgico, adottato precocemente o successivamente ad altre strategie di trattamento in base alla tipologia di tumore, risulta essere indicato nel trattamento della maggior parte delle forme tumorali della mammella<sup>1</sup>.

Analizzare la mobilità fra Regioni per sottoporsi ad intervento chirurgico per il trattamento del tumore della mammella può fornire elementi per una valutazione della capacità dei Sistemi Sanitari Regionali di prendere in carico i pazienti con questa patologia nella fase successiva alla diagnosi. La mobilità sanitaria si definisce come quel fenomeno per cui un cittadino esegue un percorso diagnostico o terapeutico presso

presidi sanitari di una Regione diversa da quella di residenza<sup>2</sup>. Può essere analizzata dal punto di vista della domanda (mobilità passiva) o dell'offerta (mobilità attiva). In questo approfondimento viene analizzato il fenomeno dal lato della domanda di servizi considerando, quindi, la mobilità passiva attraverso l'indice di fuga. Questo parametro rileva la quota di pazienti residenti in una determinata Regione che afferiscono ai servizi sanitari offerti da strutture sanitarie situate in una Regione diversa da quella di residenza. Sebbene la mobilità sanitaria regionale rappresenti un diritto dei cittadini che possono rivolgersi a qualsiasi struttura, senza vincoli territoriali, per cercare una risposta ai propri bisogni, questa può determinare importanti ricadute in termini di costi e di programmazione dei servizi<sup>3,4</sup>.

I dati riportati descrivono l'andamento della mobilità sanitaria ospedaliera interregionale passiva relativa agli interventi chirurgici per il trattamento del tumore maligno della mammella e rappresentano un indicatore della capacità dei Sistemi Sanitari Regionali di garantire un'adeguata risposta ai bisogni di salute della popolazione affetta da questa tipologia di tumore nel proprio territorio<sup>5</sup>. La mobilità interregionale viene, inoltre, messa in correlazione con i dati di copertura dello screening mammografico al fine di fornire un quadro più completo del funzionamento dei Sistemi Sanitari sia nella fase della diagnosi precoce che in quella della presa in carico per intervento chirurgico.

## Metodi

L'analisi della mobilità sanitaria interregionale è stata effettuata utilizzando la base di dati nazionale delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) disponibile presso l'Istituto Superiore di Sanità sulla base di una convenzione periodicamente rinnovata con il Ministero della Salute che le mette a disposizione dell'Istituto a fini di ricerca in sanità pubblica. La SDO raccoglie informazioni, sia amministrative sia cliniche, relative a tutti i ricoveri avvenuti nelle strutture ospedaliere pubbliche e private-accreditate presenti sul territorio nazionale. In particolare, vengono raccolte informazioni relative alle diagnosi registrate e alle procedure effettuate durante il ricovero, classificandole mediante il sistema di classificazione ICD-9-CM (International Classification of Diseases 9th revision – Clinical Modification).

Il periodo di analisi preso in considerazione in questo approfondimento va dal 1° gennaio 2010 al 31 dicembre 2023. La coorte analizzata è costituita da tutti i ricoveri avvenuti in regime ordinario o day hospital di pazienti di età maggiore o uguale a 18 anni, residenti in Italia, per i quali era stata registrata nella SDO la seguente combinazione di codici diagnosi e procedura<sup>6</sup>:

- diagnosi principale o secondaria di tumore maligno (TM) della mammella (ICD-9-CM: 174,198.81, 233.0);
- intervento principale o secondario di quadrantectomia della mammella o mastectomia (ICD-9-CM 85.2x, 85.33, 85.34, 85.35, 85.36, 85.4.x).

I record per i quali non è stato possibile identificare correttamente la Regione di residenza sono stati esclusi dall'analisi. Un episodio di mobilità ospedaliera passiva interregionale si definisce come un episodio di ricovero ospedaliero avvenuto in un ospedale ubicato in una Regione diversa da quella di residenza del paziente. Pertanto, l'indice di fuga (mobilità passiva) rappresenta per ciascuna Regione la quota di inter-

venti per tumore della mammella effettuati fuori Regione sul totale degli interventi per tumore della mammella effettuati dai residenti della Regione considerata.

Gli indici di fuga sono stati, quindi, calcolati per ciascuna Regione secondo la seguente formula:

$$\frac{\sum \text{Interventi per TM della mammella} \in \text{pazienti residenti} \in \text{una Regione avvenuti} \in \text{una Regione diversa da quella di residenza}}{\sum \text{Interventi per TM della mammella} \in \text{pazienti residenti nella Regione}}$$

L'analisi è stata effettuata a livello nazionale, per macroarea territoriale (Nord, Centro e Sud+Isole) e per singola Regione. A livello nazionale, l'indice di fuga rappresenta la quota di interventi effettuati al di fuori della propria Regione di residenza sul totale degli interventi effettuati in Italia.

Come ulteriore approfondimento, gli indici di fuga calcolati come descritto sopra sono stati classificati distinguendo la mobilità sanitaria avvenuta verso Regioni confinanti (Fuga di Confine), dalla mobilità sanitaria avvenuta verso Regioni non confinanti (Fuga Non di Confine). In questo contesto la Regione Sicilia è stata considerata confinante con la sola Regione Calabria, mentre la Regione Sardegna non è stata considerata confinante con alcuna Regione italiana.

Infine, la mobilità sanitaria passiva è stata messa in relazione con i dati di copertura dello screening mammografico derivanti dalla sorveglianza PASSI.

PASSI rileva informazioni sulla copertura dello screening mammografico, chiedendo direttamente alle donne intervistate, appartenenti alla popolazione target (donne 50-69enni), se e quando hanno eseguito una mammografia al solo scopo preventivo, ovvero in assenza di segni e sintomi, e se hanno sostenuto un costo parziale o



**FIGURA 50. Interventi chirurgici per tumore della mammella stratificati per mobilità extra-regionale passiva. Italia, anni 2010-2023.**

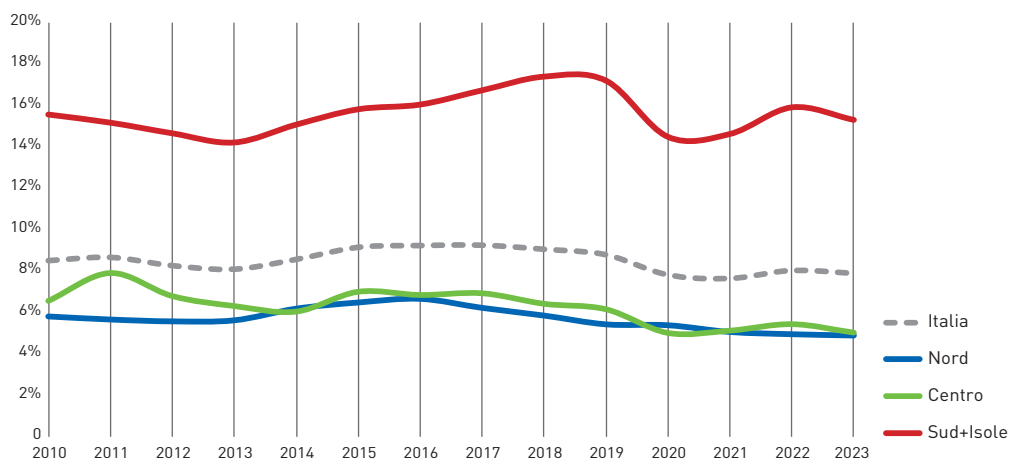
Le linee di tendenza sono calcolate sulla base del trend del periodo pre-pandemico [2010-19]. I colori più chiari evidenziano il periodo pandemico/post-pandemico.

totale per eseguire l'esame, riuscendo in questo modo a distinguere la partecipazione agli screening organizzati e offerti gratuitamente dalle ASL dalla esecuzione di test di screening su iniziativa spontanea, ovvero fuori dai programmi organizzati della ASL. La tempistica con cui è stato fatto l'ultimo test di screening consente di distinguere chi, appartenendo alla popolazione target dello screening, si è sottoposto al test nei tempi raccomandati dalle linee guida italiane contribuendo così alla stima della copertura totale (dentro o fuori i programmi organizzati).

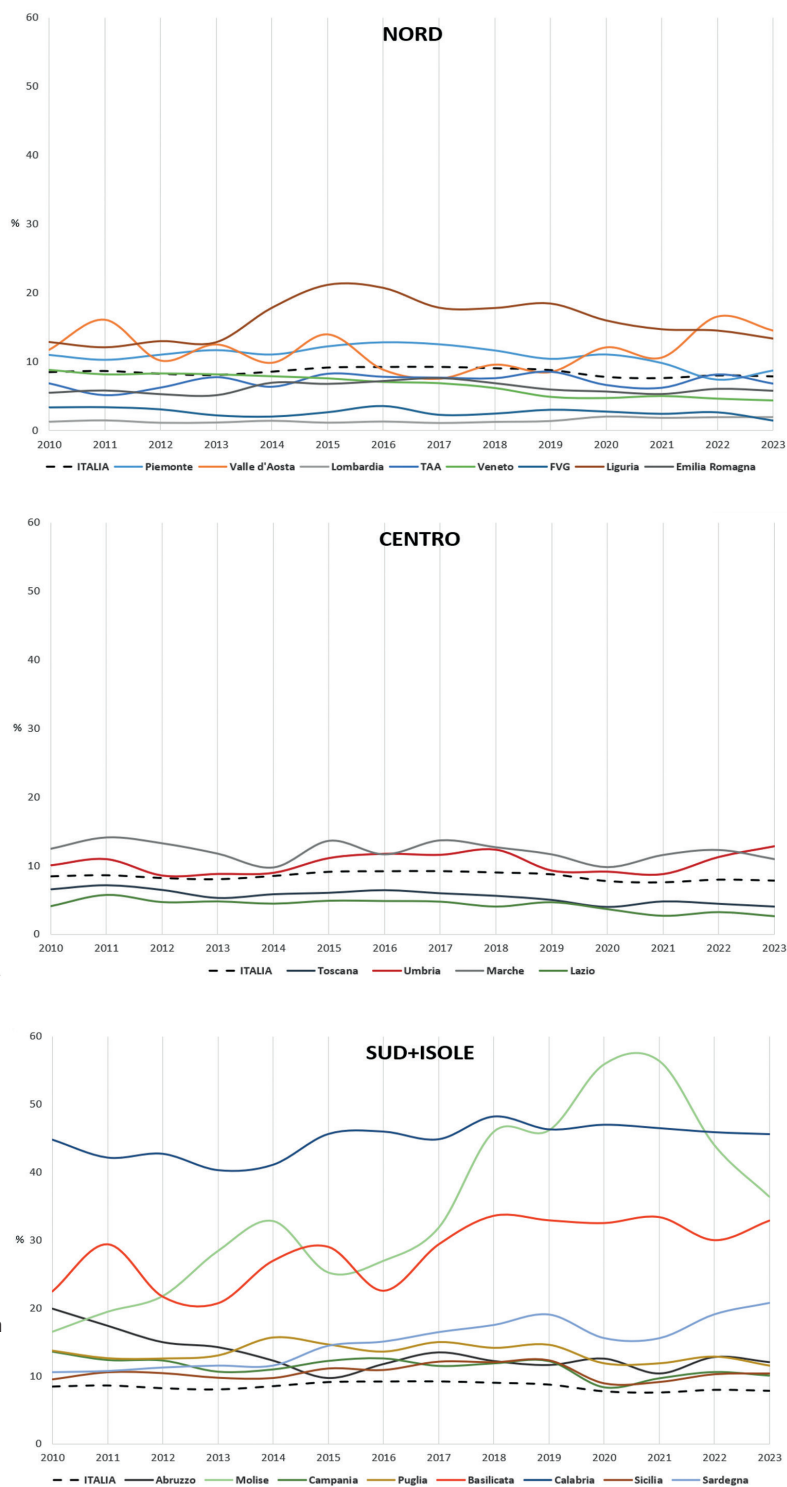
In questa analisi sono stati utilizzati i dati PASSI sulla copertura totale del ricorso allo screening mammografico a livello regionale relativi alla raccolta dati del biennio 2022-2023. Non sono disponibili i dati di copertura relativi alla Regione Lombardia che dal 2017 non partecipa al PASSI<sup>7</sup>.

## Risultati

Gli interventi per tumore maligno della mammella risultano essere in ripresa dopo il forte calo fatto registrare in corrispondenza della pandemia da COVID-19. Già nel 2022 erano stati recuperati i volumi complessivi attesi sulla base del trend pre-pandemico ed un ulteriore incremento si è registrato nel 2023. In Figura 50 viene riportato il volume di interventi suddiviso per interventi effettuati in Mobilità e interventi effettuati nella propria Regione di residenza (No Mobilità). La quota di interventi in Mobilità a livello nazionale rimane sostanzialmente stabile nel tempo su valori intorno all'8-9% sebbene non abbia ancora recuperato del tutto il calo registrato nell'anno della pandemia, avendo fatto registrare 5.223 interventi nel 2023 contro i 6.171 previsti sulla base del trend pre-pandemico. Al contrario la quota di interventi effettuati nella propria Regione di residenza ha superato nel 2023 del 2,9% il valore atteso rispetto al trend pre-pandemico (61.128 vs 59.366) evidenziando come il recupero che si è verificato negli anni successivi al 2020 sia stato prevalentemente a carico degli interventi effettuati nella propria Regione di residenza.



**FIGURA 51. Mobilità sanitaria passiva (indici di fuga) per interventi chirurgici per tumore della mammella. Macroaree territoriali. Anni 2010-2023.**



**FIGURA 52.** Mobilità sanitaria passiva (indici di fuga) per interventi chirurgici per tumore della mammella per Regioni di residenza, stratificate per macroaree territoriali. Anni 2010-2023.

L'analisi degli indici di fuga per macroaree territoriali (Fig. 51) mostra come nelle Regioni del Sud la mobilità passiva risulti nettamente più alta (circa 3 volte) rispetto al Centro-Nord in tutto il periodo analizzato. Il fenomeno presenta un trend abbastanza stabile nelle Regioni del Centro e del Nord con livelli di mobilità contenuti, mentre le Regioni del Mezzogiorno mostrano un trend in aumento dalla metà degli anni '10 fino al 2019 e un calo nel 2020, legato all'impatto della pandemia, seguito da un successivo recupero nel periodo post-pandemico.

Nell'analisi per Regione (Fig. 52) si evidenzia una elevata eterogeneità con evidente gradiente Nord-Sud. Lombardia, Friuli Venezia Giulia e Lazio sono le Regioni che

	2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016
	non di confine	di confine	non di confine	di confine	non di confine	di confine	non di confine	di confine	non di confine	di confine	non di confine	di confine	non di confine
Piemonte	0,39	10,64	0,20	10,11	0,33	10,71	0,44	11,27	0,40	10,67	0,28	11,97	0,34
Valle d'Aosta	6,31	5,41	8,47	7,63	6,25	3,91	9,56	2,94	5,36	4,46	5,88	8,09	7,35
Lombardia	0,23	1,08	0,14	1,36	0,21	0,96	0,24	0,96	0,28	1,16	0,24	0,95	0,29
TAA	1,30	5,52	0,53	4,57	1,00	5,20	0,94	6,78	0,31	6,01	0,94	7,27	0,70
Veneto	0,27	8,50	0,24	7,89	0,17	8,10	0,20	7,94	0,23	7,63	0,16	7,40	0,30
FVG	2,31	1,06	2,66	0,74	2,17	0,92	1,55	0,68	1,53	0,53	1,47	1,21	2,97
Liguria	7,92	4,91	7,27	4,78	8,42	4,53	8,21	4,58	12,54	5,26	15,82	5,33	15,81
Emilia Romagna	0,33	5,16	0,32	5,52	0,29	5,00	0,35	4,77	0,41	6,57	0,28	6,52	0,31
Toscana	4,69	1,88	5,13	2,03	4,87	1,61	4,00	1,32	3,73	2,13	4,11	1,95	4,77
Umbria	6,05	4,03	6,57	4,41	5,14	3,46	5,62	3,21	5,57	3,42	7,00	4,14	7,49
Marche	6,14	6,33	8,86	5,26	8,42	4,84	8,47	3,28	7,28	2,46	9,03	4,60	8,13
Lazio	2,27	1,85	3,27	2,46	2,82	1,88	2,61	2,19	2,59	1,88	2,40	2,49	2,57
Abruzzo	6,86	13,12	7,34	10,10	5,03	9,97	5,79	8,47	4,42	7,86	3,63	6,05	5,00
Molise	4,85	11,65	6,94	12,50	6,48	15,28	11,79	16,59	9,72	23,08	6,19	19,03	8,98
Campania	7,77	5,84	7,26	5,12	7,22	5,09	6,23	4,44	6,38	4,62	7,09	5,16	7,68
Puglia	12,71	1,05	11,64	0,99	11,32	1,27	11,67	1,37	14,25	1,48	13,32	1,37	12,96
Basilicata	13,27	9,24	17,92	11,50	13,55	8,18	8,61	12,15	14,98	12,03	15,35	13,69	11,40
Calabria	41,19	3,57	38,28	3,85	38,27	4,42	34,15	6,14	36,00	5,08	39,86	5,74	37,95
Sicilia	9,49	0,06	10,53	0,05	10,45	0,00	9,79	0,00	9,75	0,00	11,12	0,00	10,91
Sardegna	10,59	0,00	10,77	0,00	11,28	0,00	11,56	0,00	11,56	0,00	14,46	0,00	15,08
ITALIA	4,47	4,02	4,66	3,99	4,49	3,76	4,32	3,75	4,58	3,97	4,99	4,14	5,11

**TABELLA 30.** Interventi (%) per tumore della mammella avvenuti in mobilità, stratificati per mobilità “di Confine” e mobilità “Non di Confine”. Anni 2010-2023.



presentano i livelli di fuga più bassi, con valori rispettivamente intorno al 1,5%, 2,5% e 4% in media durante il periodo. Tutte le Regioni del Sud mostrano indici di fuga superiori rispetto alla media nazionale, con Calabria, Basilicata e Molise che presentano i livelli più alti in assoluto, arrivando quasi al 50% degli interventi chirurgici eseguiti fuori Regione nel caso della Calabria. La Regione Molise, inoltre, è caratterizzata da tassi di fuga alti con un trend in aumento fino agli anni della pandemia e una successiva riduzione nel 2022 e 2023, per assestarsi su valori comunque elevati (Indice di fuga = 36,33% nel 2023).

Analizzando le componenti di Mobilità di Confine e Non di Confine è evidente

2016		2017		2018		2019		2020		2021		2022		2023	
di confine	non di confine	di confine	non di confine	di confine	non di confine	di confine	non di confine	di confine	non di confine	di confine	non di confine	di confine	non di confine	di confine	non di confine
12,50	0,38	12,18	0,39	11,28	0,25	10,20	0,42	10,66	0,37	9,48	0,29	7,15	0,22	8,53	
1,47	3,33	4,17	3,68	5,88	5,08	3,39	6,03	6,03	4,81	5,77	8,61	7,95	7,26	7,26	
1,05	0,28	0,86	0,34	0,96	0,16	1,24	0,39	1,62	0,28	1,55	0,29	1,64	0,33	1,61	
7,08	0,88	6,77	1,28	6,28	1,08	7,44	1,23	5,36	1,18	5,00	1,00	7,11	1,22	5,57	
6,74	0,07	6,79	0,24	5,92	0,23	4,66	0,24	4,47	0,26	4,76	0,31	4,32	0,31	4,07	
0,59	1,51	0,81	1,80	0,68	2,21	0,82	1,61	1,16	1,55	0,90	1,33	1,33	0,81	0,69	
4,91	13,69	4,14	13,79	3,99	14,40	4,04	11,38	4,60	9,77	4,91	9,12	5,37	8,63	4,70	
6,91	0,24	7,43	0,41	6,50	0,36	5,62	0,44	5,24	0,34	4,96	0,54	5,54	0,39	5,41	
1,68	4,30	1,69	3,79	1,83	3,65	1,38	2,76	1,26	3,54	1,28	3,31	1,16	2,98	1,10	
4,28	7,06	4,56	7,64	4,73	5,22	4,10	4,80	4,36	5,05	3,76	6,50	4,80	8,36	4,51	
3,52	9,21	4,49	8,70	3,98	8,33	3,31	7,18	2,60	8,73	2,83	8,93	3,36	8,11	2,84	
2,28	2,69	2,07	2,53	1,53	2,71	1,98	2,03	1,66	1,31	1,43	1,74	1,52	1,47	1,21	
6,76	6,19	7,30	5,40	6,81	5,64	5,98	5,87	6,70	5,67	4,69	6,69	6,12	6,72	5,32	
17,96	8,79	23,01	11,48	34,44	7,76	38,37	7,79	48,05	6,10	50,23	8,65	35,29	5,99	30,34	
4,93	7,06	4,45	7,42	4,47	8,03	4,19	4,69	3,69	5,60	4,10	6,06	4,56	6,20	3,89	
0,66	13,82	1,22	13,57	0,61	13,94	0,70	11,36	0,51	11,44	0,43	12,42	0,46	11,12	0,41	
11,20	16,52	12,88	18,83	14,78	15,97	16,97	17,60	14,93	16,59	16,81	17,97	12,05	16,13	16,77	
8,01	39,05	5,78	40,48	7,70	40,59	5,69	39,51	7,45	40,51	5,95	39,90	5,97	40,85	4,73	
0,00	12,00	0,10	11,81	0,22	12,23	0,08	8,90	0,08	8,98	0,20	10,29	0,00	10,40	0,00	
0,00	16,47	0,00	17,51	0,00	19,04	0,00	15,59	0,00	15,57	0,00	19,07	0,00	20,75	0,00	
4,10	5,21	4,02	5,18	3,85	5,24	3,53	4,27	3,52	4,27	3,35	4,69	3,33	4,73	3,14	

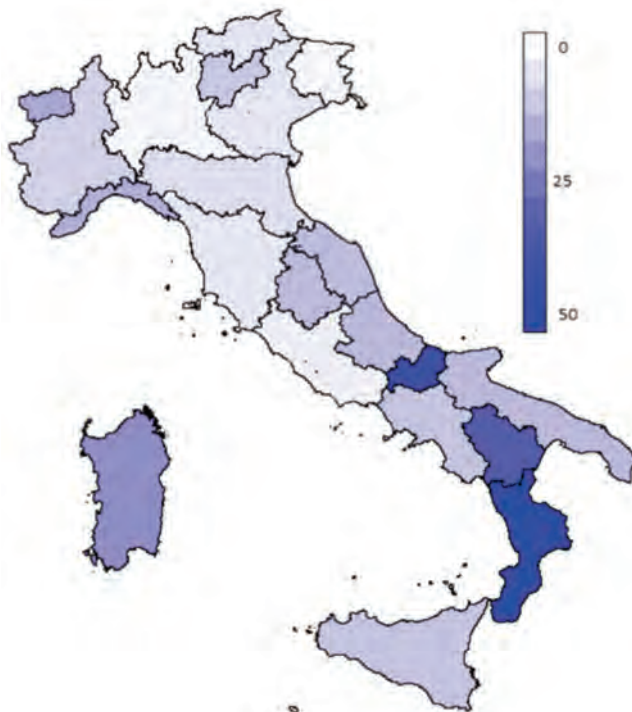
La Regione Sicilia è stata considerata confinante solo con Regione Calabria; la Regione Sardegna non è stata considerata confinante con nessuna Regione italiana.

una marcata tendenza per i residenti nelle Regioni del Nord Italia che si spostano dalla propria Regione di residenza a ricoverarsi in Regioni confinanti (mediamente circa l'82% della mobilità complessiva). Al contrario, per le Regioni del Sud e Isole si registra una quota di mobilità verso Regioni confinanti decisamente più bassa (circa il 20% in media).

In Tabella 30 viene riportata l'analisi della mobilità distinta in Fuga di Confine e Fuga Non di Confine per le singole Regioni. La Regione Liguria, che presenta i più alti indici di fuga tra le Regioni del Nord, seppure con un trend in graduale diminuzione dalla metà del decennio scorso (passando dal 21,2% del 2015 al 13,3% del 2023), vede prevalere nettamente la fuga verso Regioni non confinanti (circa i 2/3 della mobilità complessiva). La principale Regione di attrazione è la Lombardia, che attrae circa l'8,6% degli interventi dei residenti in Liguria nel biennio 2022-23, evidenziando come, pur rientrando nella mobilità Non di Confine, si tratti comunque di spostamenti verso Regioni vicine.

Tra le Regioni del Centro, Umbria e Marche vedono prevalere la quota di mobilità verso Regioni non confinanti. Nelle Marche, in particolare, questa quota tende a crescere nel tempo arrivando nel 2023 ad essere di quasi 3 volte superiore rispetto alla fuga verso Regioni confinanti (8,1% vs 2,8%).

I dati riportati in Tabella 30 mettono, inoltre, in evidenza come il trend in crescita presentato dagli indici di fuga della Regione Molise sia prevalentemente a carico della quota di spostamenti verso Regioni confinanti (dal 11,6% del 2010 ad un massimo del 50,2% del 2021). Le principali Regioni di attrazione per i pazienti residenti in Moli-

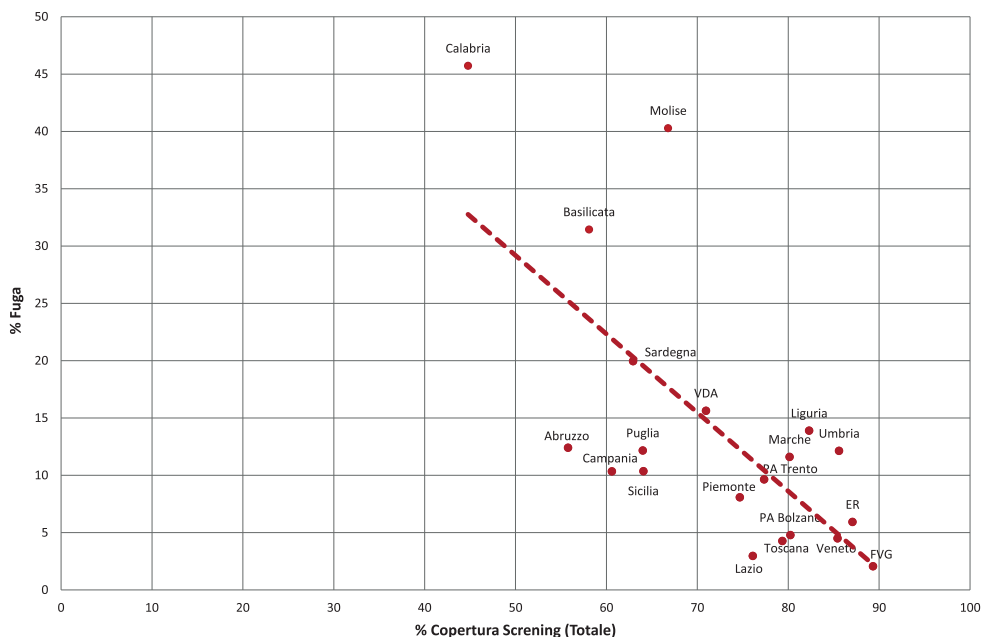


**FIGURA 53.** Mappa degli indici di fuga per Regione di residenza. Biennio 2022-23.

se sono state Puglia, Abruzzo e Lazio che hanno attratto rispettivamente il 13,3%, l'11,0% e il 7,0% degli interventi dei pazienti che si sono sottoposti ad intervento chirurgico nel biennio 2022-23.

Gli alti indici di fuga presentati dalla Regione Calabria, al contrario del Molise, sono caratterizzati da una forte propensione alla migrazione verso Regioni non limitrofe con una quota di circa il 40% degli interventi effettuata in Regioni non confinanti, lungo tutto il periodo di osservazione. Le Regioni di maggiore attrazione per i pazienti residenti in Calabria risultano essere la Lombardia e il Lazio, Regioni a cui si sono rivolti rispettivamente il 14,6% e l'11,6% dei pazienti calabresi che necessitavano di un intervento per tumore maligno della mammella nel biennio 2022-23. Queste due Regioni hanno, quindi, attratto circa il 31,5% e il 25,3% di tutti gli interventi svolti fuori Regione dai pazienti residenti in Calabria nel biennio considerato.

La Figura 53 rappresenta la mappa degli indici di fuga per Regione per il biennio 2022-23. La mappa mette in evidenza come, anche nell'ultimo periodo di osservazione, vi sia una forte eterogeneità nei valori dell'indice di fuga tra le diverse Regioni italiane e il fenomeno della mobilità presenti ancora un evidente gradiente tra Centro-Nord e Sud e Isole. Come già evidenziato sopra, alcune differenze risultano consolidate nel tempo; pertanto, anche per il 2022-23 ritroviamo che il valore più elevato dell'indice è stato registrato nella Regione Calabria con il 45,7% degli interventi per tumore maligno della mammella effettuati in regime di mobilità, seguita da Molise (40,3%), Basilicata (31,5%) e Sardegna (20,0%). I valori più bassi sono, invece, stati registrati in Lombardia (1,9%), Friuli Venezia Giulia (2,1%), e Lazio (3,0%).



**FIGURA 54.** Correlazione tra indice di fuga e copertura totale dello screening mammografico. Biennio 2022-2023.

Infine, l'analisi della correlazione tra l'indice di fuga e la copertura totale dello screening mammografico (Fig. 54), ovvero la quota di donne che si sottopone alla mammografia a scopo preventivo (dentro o fuori i programmi organizzati e offerti dalle ASL), riferita al biennio 2022-23 mostra come vi sia una forte correlazione negativa tra i due indicatori con le Regioni che presentano coperture di screening più alte che tendono a presentare indici di fuga più bassi. Le regioni del Sud e Isole che, come già evidenziato, presentano livelli di fuga elevati sono anche quelle con i più bassi livelli di coperture totali dello screening. La Regione Calabria, in particolare, si distingue per presentare il più basso livello di copertura totale dello screening e il più alto indice di fuga, evidenziando difficoltà del Sistema sia nella fase di individuazione precoce della malattia sia nella successiva fase di presa in carico dei pazienti che necessitano di intervento chirurgico.

## Conclusioni

L'analisi della mobilità sanitaria regionale per interventi chirurgici per tumore maligno della mammella riferita agli anni compresi tra il 2010 e il 2023, ha evidenziato un andamento sostanzialmente stabile del fenomeno a livello nazionale con una forte polarizzazione tra le Regioni del Centro-Nord e quelle del Sud e Isole. La propensione alla mobilità extra-regionale risulta molto più elevata nel Meridione, che presenta indici di fuga tre volte superiori a quelli del Centro-Nord. L'andamento evidenziato in questa analisi risulta in linea con quello concernente la mobilità sanitaria ospedaliera complessiva riportato in un recente Report prodotto da AGENAS che mostrava un importante esodo dei pazienti dal Sud al Nord del Paese<sup>2</sup>. Anche analizzando la mobilità nelle sue due componenti, Mobilità di Confine e non di Confine, si ritrova per l'intervento per tumore della mammella un dato sovrapponibile a quello relativo alle prestazioni ospedaliere complessive, con una quota di Mobilità Confinante decisamente più marcata al Nord rispetto a Sud e Isole<sup>2</sup>.

Un alto indice di fuga per intervento chirurgico può rappresentare un segnale di difficoltà del Sistema Sanitario Regionale nella presa in carico dei propri assistiti successivamente alla diagnosi. Per fornire ulteriori elementi di valutazione sulla capacità dei Sistemi Sanitari Regionali di dare risposta ai bisogni dei propri cittadini, gli indici di fuga regionali sono stati messi in relazione alla copertura dello screening mammografico. L'analisi ha mostrato la presenza di una forte correlazione tra le due misure e ha messo in evidenza come le Regioni con maggiori coperture dello screening siano anche quelle con indici di fuga più bassi. Tale risultato denota un generale buon funzionamento del Sistema, sia nella fase della diagnosi precoce sia in quella della presa in carico per intervento chirurgico. Viceversa, in particolare in alcune Regioni del Sud dove gli screening sono meno consolidati, sono presenti anche alti livelli di fuga evidenziando criticità sia in fase di prevenzione che di presa in carico dei pazienti dopo la diagnosi. I dati presentati evidenziano la persistenza di disuguaglianze territoriali nell'accesso ai servizi per le pazienti con tumore della mammella durante tutto il periodo analizzato e sottolineano la necessità di un approccio integrato che miri alla riduzione delle criticità osservate in alcune aree del Paese nell'arco di tutto il percorso che va dalla diagnosi all'intervento, tenendo conto del fondamentale concetto dell'equità nell'accesso alle cure.

## Limiti

In primo luogo, nella costruzione degli indici di fuga in questa analisi è stato possibile considerare esclusivamente la differenza tra Regione di residenza del paziente e Regione nella quale è avvenuto l'intervento, mentre non si è potuto tenere in considerazione il domicilio effettivo dei pazienti. Questo rappresenta un evidente limite in quanto alcuni pazienti possono mantenere la residenza in una data Regione pur essendosi spostati stabilmente in un'altra. Tali pazienti vengono conteggiati in mobilità pur non essendolo realmente. In secondo luogo, parte della mobilità tra Regioni potrebbe essere considerata "accettabile" perché rivolta verso strutture più facilmente raggiungibili anche se situate in altra Regione rispetto a quella di residenza. Per tenere conto di questo aspetto del fenomeno, la mobilità complessiva è stata scorporata in mobilità di Confine e Non di Confine. Questo approccio, pur non riuscendo a depurare del tutto da quella che può essere considerata mobilità "accettabile", aiuta ad interpretare meglio il fenomeno.

## BIBLIOGRAFIA

1. AIOM. I numeri del cancro in Italia 2024
2. Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS); La mobilità sanitaria in Italia 2024. Quaderni di Monitor, 2025
3. Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS); La mobilità sanitaria. Quaderni di monitor, elementi di analisi osservazione del sistema salute, n. 29, 2012.
4. Cristina Equizi; Mobilità interregionale: tra equità nell'accesso ai servizi sanitari e problemi di "sistema". Corti supreme e salute 2023, Saggi. ISSN 2611-8882
5. De Angelis R, D'Errigo P, Manno V, Masocco M, Minelli G, Onder G, Rosato S, Rossi S e Gruppo di Lavoro "Equità e Salute". Tumori della mammella e del colon-retto: differenze regionali per mortalità, screening oncologici e mobilità sanitaria. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2024. [Rapporti ISTISAN 24/9].
6. Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali. Programma Nazionale Esiti [PNE] Ed. 2024. AGENAS; 2024. Disponibile su <https://pne.agenas.it/>; ultimo accesso 30/5/2025.
7. Epicentro. Istituto Superiore di Sanità. La sorveglianza Passi d'Argento <https://www.epicentro.iss.it/passi-argento>; ultimo accesso 28 luglio 2025.



# APPENDICI

## Consiglio Direttivo Nazionale AIOM 2023-2025

---

### **PRESIDENTE**

**Francesco Perrone**

Unità Sperimentazioni Cliniche – Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale – Napoli

### **PRESIDENTE ELETTO**

**Massimo Di Maio**

Dipartimento di Oncologia – Università di Torino – A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Ospedale Molinette – Torino

### **SEGRETARIO NAZIONALE**

**Nicola Silvestris**

SC Oncologia Medica, Istituto Tumori “Giovanni Paolo II” IRCCS – Bari

### **TESORIERE NAZIONALE**

**Rossana Berardi**

Clinica Oncologica – Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche – Direttrice Scuola di Specializzazione Università Politecnica delle Marche – Ancona

### **CONSIGLIERI NAZIONALI**

**Antonella Brunello**

U.O.C. Oncologia 1 – Istituto Oncologico Veneto IRCCS – Padova

**Giuseppe Curigliano**

Divisione Sviluppo Nuovi Farmaci per Terapie Innovative – Istituto Europeo di Oncologia – Università di Milano

**Alessandra Fabi**

Oncologia Medica – Policlinico Universitario Gemelli – Roma

**Matteo Lambertini**

U.O. Clinica di Oncologia Medica – Ospedale Policlinico San Martino – Università di Genova IRCCS – Genova

**Tiziana Pia Latiano**

Oncologia – Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza IRCCS – San Giovanni Rotondo

**Nicla La Verde**

S.C. Oncologia – Ospedale Luigi Sacco – Polo Universitario ASST Fatebenefratelli Sacco – Milano

**Dr. Filippo Pietrantonio**

U.O. Oncologia Medica 1 – Istituto Nazionale dei Tumori – Fondazione IRCCS – Milano

**Prof. Marcello Tiseo**

Oncologia Medica – A.O. Universitaria di Parma – Parma

## Consiglio Direttivo AIRTUM

---

### **PRESIDENTE**

**Fabrizio Stracci**

Registro Tumori dell'Umbria – Università degli Studi di Perugia, Perugia

### **VICE PRESIDENTI**

**Silvia Francisci**

Centro Nazionale di Prevenzione delle Malattie e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

**Gemma Gatta**

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Unità di Epidemiologia Valutativa, Milano

### **TESORIERE**

**Diego Serraino**

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

### **CONSIGLIERI**

**Adele Caldarella**

Registro Toscano Tumori, Istituto per lo studio, la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO), Firenze

**Margherita Ferrante**

RTI CT- ME-EN, UOC Igiene Ospedaliera, Policlinico "G. Rodolico-San Marco", Catania

**Mario Fusco**

Registro Tumori ASL Napoli 3 sud

**William Mantovani**

UO Epidemiologia Clinica e Valutativa, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento

## Consiglio di Amministrazione Fondazione AIOM 2023-2025

---

### **PRESIDENTE**

**Saverio Cinieri**

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

### **VICE-PRESIDENTE**

**Davide Petruzzelli**

Presidente La Lampada di Aladino ETS

### **SEGRETARIO**

**Marco Maruzzo**

UOC Oncologia 1, Istituto Oncologico Veneto IOV IRCCS, Padova

### **TESORIERE**

**Marcello Tucci**

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

### **CONSIGLIERI**

**Adriana Bonifacino**

Fondatrice Fondazione IncontraDonna

**Rosanna D'Antona**

Presidente Europa Donna Italia

**Lorena Incorvaia**

Oncologia Medica, Università di Palermo

**Giovanni Micallo**

Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G. Pascale, Napoli

**Franco Nolè**

Oncologia Medica Urogenitale e Cervico Facciale, Istituto Europeo di Oncologia, Milano



## Comitato di indirizzo ONS

### Adriano Murgano

Abruzzo

### Giuseppina Dinardo, Francesca Sanseverino

Basilicata

### Cristofor Catalina Doina, Fabio Vittadello

Provincia Autonoma di Bolzano

### Francesco Lucia

Calabria

### Vincenzo Giordano, Raffaella Errico, Elena Mascia

Campania

### Priscilla Sassoli de' Bianchi, Debora Canuti

Emilia-Romagna

### Cristina Aguzzoli, Alessandro Conte

Friuli Venezia Giulia

### Diego Baiocchi, Alessandro Maltempi

Lazio

### Rosa Lavieri

Liguria

### Silvia Deandrea, Elena Tettamanzi

Lombardia

### Giuseppe Feliciangeli

Marche

### Giovanni Di Giorgio

Molise

### Carlo Senore, Livia Giordano

Piemonte

### Nehludoff Albano, Angela Panzarino

Puglia

### Pierina Tanchis

Sardegna

### Lucia Li Sacchi, Immacolata Schimmenti

Sicilia

### Paola Mantellini, Francesca Battisti

Toscana e Coordinamento ONS

### Diego Alberto Ramaroli

Provincia Autonoma di Trento

### Stefania Prandini, Salvatore Marc'ri

Umbria

### Enrica Muraro, Carla Fiou

Valle d'Aosta

### Elena Narne

Veneto

### Martina Rossi

Segreteria ONS

## Gruppo Tecnico Nazionale PASSI e PASSI d'Argento

### RESPONSABILE SCIENTIFICO

#### Maria Masocco

CNaPPS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

### COMPONENTI

#### Valentina Minardi

CNaPPS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

#### Benedetta Contoli

CNaPPS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

#### Nicoletta Bertozzi

già Dipartimento di Sanità Pubblica Ausl Romagna, Cesena

#### Stefano Campostrini

Dipartimento di Economia, Università Ca' Foscari, Venezia

#### Giuliano Carrozzi

Dipartimento di Sanità Pubblica, Ausl Modena

#### Marco Cristofori

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

#### Angelo D'argenzio

Direzione Sanitaria, Istituto Nazionale Tumori IRCCS G. Pascale, Napoli

#### Amalia Maria Carmela De Luca

già Asp Catanzaro, Catanzaro

#### Pirous Fateh-Moghadam

Dipartimento di Prevenzione, Apss di Trento, P.A. Trento

#### Susanna Lana

CNaPPS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

#### Valentina Possenti

CNaPPS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

#### Mauro Ramigni

Dipartimento di Prevenzione, Aulss 2 Marca Trevigiana, Treviso

#### Massimo Oddone Trinito

già Dipartimento di Prevenzione, Asl Roma 2, Roma

#### Stefania Vasselli

Ministero della Salute, Roma

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

## Consiglio Direttivo SIAPEC-IAP

### PRESIDENTE

**Filippo Fraggetta**

Direttore Anatomia Patologica Ospedale Gravina  
Caltagirone ASP 3 Catania

### PRESIDENTE ELETTO

**Angelo Paolo Dei Tos**

Surgical Pathology & Cytopathology Unit, Department  
of Medicine - DIMED, University of Padua, Padua, Italy

### PAST PRESIDENT

**Anna Sapino**

Unit of Pathology, Candiolo Cancer Institute, FPO-  
IRCCS, Department of Medical Science, University of  
Turin, Turin, Italy

### CONSIGLIERI

**Licia Laurino**

Direttore s.c. Anatomia patologica USLL 3 Serenissima  
di Mestre

**Daniela Massi**

Professore Ordinario, Direttore del Servizio di Istologia  
patologica e diagnostica molecolare dell'Azienda  
Ospedaliero-Universitaria Careggi Firenze

**Antonio Rizzo**

Responsabile Servizio di Anatomia Patologica  
Humanitas Istituto Clinico Catanese, Catania

**Luca Saragoni**

Dirigente Medico U.O. Anatomia Patologica, ospedale  
G.B. Morgagni – L. Pierantoni, Forlì

### COORD. CONSULTA NAZIONALE

**Marco Pizzi**

Department of Medicine - DIMED, Ringgold ID 9308,  
Padova, Veneto, Italy

**Alberto Righi**

IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, Italy

**Federico Tallarigo**

Public Health Unit, Regional Operating Center of  
Calabria (COR Calabria), Crotone, Italy

### RAPPRESENTANTE UNIVERSITARI/IRCCS

**Giulia D'Amati**

Department of Radiology, Oncology and Pathology,  
Sapienza, University of Rome, Rome, Italy

### RAPPRESENTANTE OSPEDALIERI/PRIVATI

**Francesco Alfredo Zito**

Pathology Department, IRCCS-Istituto Tumori  
"Giovanni Paolo II", Bari, Italy.

### RAPPRESENTANTE SOCI JUNIORES

**Alessandro Caputo**

Department of Pathology, University Hospital "San  
Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona", Salerno, Italy

### RAPPRESENTANTE AITIC

**Moris Cadei**

Sezione di Anatomia Patologica, Dipartimento Medicina  
Molecolare e Traslazionale (DMMT) – Università degli  
Studi di Brescia

### DIREZIONE PATHOLOGICA

**Mattia Barbareschi**

Direttore UOM Anatomia ed Istologia Patologica –  
Ospedale S. Chiara di Trento

### RAPPRESENTANTE APOF

**Paolo Giovenali**

Division of Pathology, Policlinico Hospital and  
University of Perugia, Perugia, Italy

### COMITATO CITOLOGIA

**Giancarlo Troncone**

Department of Public Health, University of Naples  
Federico II, Naples, Italy

**Luigia Macrì**

Central Cervicovaginal Screening Unit and Center for  
Cancer Epidemiology and Prevention, Turin, Italy



# I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2025



ASSOCIAZIONE  
ITALIANA  
ONCOLOGIA  
MEDICA

**Associazione Italiana  
di Oncologia Medica**

Via Enrico Nöe, 23 – 20133 Milano  
tel. +39 02 70630279  
fax +39 02 2360018

aiom.segretario@aiom.it  
www.aiom.it



**Associazione Italiana Registri Tumori**

via Ricciarelli, 29  
[c/o Inferenze s.c.a r.l] – 20133 Milano  
segreteria.airtum@registri-tumori.it



**Fondazione AiOM**

Via Enrico Nöe, 23 – 20133 Milano  
tel. +39 02 26683335

fondazioneaiom@fondazioneaiom.it  
presidente@fondazioneaiom.it  
www.fondazioneaiom.it



**Osservatorio Nazionale Screening (ONS)**

Istituto per lo studio, la prevenzione e la  
rete oncologica (ISPRO)  
Villa delle Rose, Via Cosimo il Vecchio 2  
50139 Firenze  
tel. + 39 055 4223846 711  
segreteriaons@ispro.toscana.it  
www.osservatorionazionalescreening.it



**Centro Nazionale per la Prevenzione delle  
Malattie e la Promozione della Salute**

Istituto Superiore di Sanità  
V.le Regina Elena, 299  
00161 Roma

passi@iss.it  
www.epicentro.iss.it/passi/  
www.epicentro.iss.it/passi-argento/



**Società Italiana di Anatomia Patologica  
e di Citopatologia Diagnostica**

Piazza dell'Ospedale Maggiore, 3  
20162 Milano  
presidente@siapec.it  
segretario@siapec.it

Segreteria Amministrativa SIAPEC Servizi  
Via Massimo d'Azeglio, 8 – 90143 Palermo  
tel. +39 091 306887  
segreteria@siapecservizi.it

Contare, stimare, contestualizzare, prevedere, suggerire strategie di miglioramento, aprire spazi per nuove riflessioni ma poi tornare con i piedi per terra. Questo vuole essere, anche in questo anno 2025, il contributo della nuova edizione dei Numeri del Cancro.

Potremmo essere contenti della riflessione che ci porta a dire che in Italia l'incidenza del cancro non stia significativamente aumentando, anche alla luce della diminuzione della popolazione. Potremmo essere contenti dei dati sui pazienti guariti che hanno diritto all'oblio. Ma i dati degli anni scorsi e l'osservazione quotidiana ci dicono che, grazie al progresso terapeutico e al prolungamento del tempo di cura, il carico di lavoro per le strutture sanitarie cresce a dismisura, molto più di quanto crescano la forza lavoro e le strutture ospedaliere.

E allora abbiamo sempre più bisogno di prevenzione, sia per far diminuire il numero di persone che si ammalano sia per fare le diagnosi, laddove si può, più presto, quando la probabilità di guarire è altissima e l'impegno terapeutico è minore.

Oltre i numeri, siamo ottimisti, e vogliamo esserlo nonostante le difficoltà. Crediamo nella capacità delle Istituzioni di comprendere la necessità di programmare in maniera tempestiva. Ma l'ottimismo non cancella i problemi. Non cancella il renderci conto che l'impatto finanziario del cancro continua a colpire in Italia, forse anche peggiorando negli ultimi anni. Bisogna "far manutenzione" per tutelare il diritto alla salute e per contenere le diseguaglianze, ancora troppo evidenti.