



IL LIBRO DI O.N.Da

Donne e Tumori

Aspetti clinici, psicopatologici e terapeutico-assistenziali

O.N.Da
Osservatorio Nazionale
sulla salute della Donna

FARMINDUSTRIA



I tumori femminili, in considerazione del loro pesante impatto a livello individuale e collettivo, rappresentano uno dei temi di maggior interesse per O.N.Da, l'Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna. Per questo motivo, l'Osservatorio ha voluto realizzare un volume specificamente dedicato a ricostruire lo stato dell'arte dell'oncologia. Il libro, dal titolo "Donne e tumori. Aspetti clinici, psicopatologici e terapeutico-assistenziali", nasce grazie al consueto supporto di Farmindustria, da anni al fianco di O.N.Da nella promozione della Medicina di genere in ambito istituzionale, scientifico-accademico e sanitario.

Dopo le malattie cardiovascolari, le neoplasie rappresentano la principale causa di morte femminile, responsabili ogni anno del decesso di 486 donne ogni 100.000 sopra i 75 anni e di 150 dai 55 ai 74 anni. In Italia si stimano circa 87.000 casi annui di tumori maligni su tutta la popolazione femminile in età 0-84 anni.

Attraverso il coinvolgimento di più specialisti, l'intento del volume, articolato in tre parti, è quello di trattare non solo gli aspetti clinici e diagnostico-terapeutici ma anche quelli psicologici e assistenziali, per tracciare una panoramica il più possibile completa e aggiornata del problema.

L'auspicio è che questa pubblicazione rappresenti un valido strumento al servizio di tutti gli operatori - clinici e non - coinvolti nella gestione della malattia oncologica, delle Istituzioni e di coloro che hanno responsabilità decisionali nel settore sanitario, per giungere alla pianificazione di interventi mirati e all'organizzazione di servizi di prevenzione, diagnosi e cura, distribuiti omogeneamente sul territorio e sempre più "a misura di donna".

PREMESSA

Tumori femminili: una delle aree tematiche su cui l'Osservatorio è maggiormente impegnato

Francesca Merzagora

Presidente O.N.Da

Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna

L'Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna (O.N.Da) nasce nel 2005 con l'obiettivo di promuovere una cultura della Medicina di genere e la salute femminile. In quest'ottica, attraverso un'intensa e sinergica collaborazione con tutti gli interlocutori coinvolti – Istituzioni, Società scientifiche, Università, classe medica, organi d'informazione, popolazione, Associazioni di pazienti, aziende e Fondazioni – realizza numerose attività di ricerca e di comunicazione a livello istituzionale, clinico-scientifico e sociale.

L'oncologia, in considerazione dell'impatto clinico-epidemiologico e socio-economico dei tumori femminili, rappresenta senza dubbio una delle aree tematiche su cui l'Osservatorio è maggiormente impegnato. In tale ambito i nostri sforzi si concentrano su quelli che riteniamo gli obiettivi fondamentali da raggiungere: coinvolgere le Istituzioni per la definizione d'interventi di programmazione sanitaria mirati a offrire omogeneamente sul territorio nazionale servizi clinico-diagnostici e terapeutico-assistenziali sicuri e di qualità; informare la popolazione, sensibilizzarla e aumentarne la consapevolezza in particolare sugli aspetti che riguardano la prevenzione (quale unica ed efficace arma di difesa contro i tumori); migliorare la qualità e l'accessibilità dei servizi del Ssn.

Nel perseguimento di quest'ultimo obiettivo, dal 2007 O.N.Da promuove il Programma Bollini Rosa che individua e premia le strutture ospedaliere che hanno particolare attenzione verso la salute femminile, offrendo servizi dedicati di prevenzione, diagnosi e cura nonché servizi per l'accoglienza delle pazienti e dei familiari tarati sulle specifiche esigenze dell'utenza rosa.

La realizzazione di questo volume prende le mosse dalle evidenze scientifiche, epidemiologiche, nonché socio-economiche che ben documentano il pesante impatto a livello individuale e collettivo delle malattie oncologiche femminili. Nel libro sono trattati non solo gli aspetti clinico-epidemiologici e diagnostico-terapeutici, declinandoli per ciascuna delle quattro tipologie prescelte di tumore, ma anche quelli psicologici e assistenziali al fine di dare una panoramica il più possibile completa e aggiornata delle tematiche.

Il volume si articola in tre parti. La prima, a cura di specialisti oncologi esperti per ciascun ambito, è dedicata alla presentazione di quattro tipologie di tumore che hanno un impatto pesante sulla salute femminile. I primi tre sono specificatamente femminili, riguardando mammella, collo dell'utero e ovaio.

Il tumore alla mammella rappresenta in assoluto la neoplasia più frequente nel sesso femminile e, ancora oggi, nonostante il significativo miglioramento della prognosi ottenuto grazie alla diagnosi precoce e alle nuove terapie, costituisce la prima causa di morte per tumore nel sesso femminile. Inoltre si deve evidenziare che si sta registrando un continuo trend di crescita di nuovi casi in giovani donne, sotto i quarant'anni, nelle quali il tumore presenta in genere caratteristiche biologiche associate a peggior prognosi rispetto ai casi diagnosticati in età più avanzata.

Il tumore al collo dell'utero rappresenta in Italia la sesta neoplasia femminile per frequenza. È l'unico tumore per il quale è stata identificata una causa (necessaria ma non sufficiente) certa: l'infezione da Papilloma Virus Umano (HPV). Si tratta di un virus estremamente comune che si trasmette per via sessuale o per contatto cutaneo diretto. Fortunatamente nell'80% dei casi l'infezione guarisce spontaneamente e comunque, nei casi di persistenza, la trasformazione neoplastica è molto lenta con ampie possibilità di diagnosi precoce e dunque di cura.

Il tumore dell'ovaio, seppur raro, è da considerare un nemico molto pericoloso poiché correlato, purtroppo, a una prognosi spesso infausta. L'aspetto più critico di questa neoplasia è, infatti, rappresentato dal fatto che, restando silente per lungo tempo in quanto priva di un corredo sintomatologico specifico, la diagnosi viene formulata nel 70-80% dei casi tardivamente, quando il tumore ha raggiunto dimensioni critiche e si è già diffuso localmente o a distanza; ciò si traduce in una drastica riduzione delle chances di successo del programma terapeutico.

Per quanto riguarda mammella e collo dell'utero, cruciale è il ruolo della prevenzione resa possibile dalla disponibilità di strumenti di screening efficaci, quali rispettivamente la mammografia (sempre più affiancata da ecografia e risonanza magnetica) e il pap-test associato all'HPV test.



Francesca Merzagora

Deve poi sottolinearsi il ruolo del vaccino anti-HPV quale prezioso strumento di prevenzione primaria per il carcinoma della cervice uterina, considerato che nel 70% dei casi questa neoplasia è correlata ad un'infezione da Papilloma Virus Umano di sierotipo 16 e 18. Sebbene l'Italia sia stata il primo paese europeo a strutturare e avviare nel 2008 un'organica campagna di immunizzazione con offerta attiva e gratuita del vaccino ad una popolazione target (secondo le indicazioni date dal Ministero della salute, ragazze preadolescenti nel dodicesimo anno di vita), la copertura vaccinale è ancora estremamente disomogenea sul territorio. Per quanto riguarda il tumore ovarico, invece, non sono ancora disponibili esami di screening efficaci da estendere alla popolazione femminile per una diagnosi precoce.

Tuttavia, negli ultimi anni, grazie all'utilizzo più diffuso dell'ecografia transvaginale e alla disponibilità di nuovi farmaci che consentono di cron-

nicizzare la malattia, si è assistito ad un progressivo aumento della sopravvivenza anche per le pazienti con tumore avanzato. La ricerca in questo campo è diventata particolarmente fervida, poiché le tecnologie più moderne hanno permesso di comprendere alcuni meccanismi responsabili della moltiplicazione delle cellule tumorali, potenziali bersagli per farmaci sempre più specifici ed efficaci. Abbiamo, dunque, grandi aspettative per il prossimo futuro in termini di ulteriore miglioramento della prognosi oncologica di queste pazienti, attraverso l'utilizzo di terapie più mirate e l'identificazione di strumenti affidabili per la diagnosi precoce.

A completamento della prima parte del volume, ai tumori specificatamente femminili, è stato affiancato quello polmonare. Tale neoplasia, considerata fino a trent'anni fa una patologia a retaggio maschile, presenta una crescita esponenziale in termini di incidenza e mortalità nella popolazione femminile, da ascrivere principalmente alla drammatica diffusione del tabagismo tra le donne.

La seconda parte del libro è dedicata all'impatto delle malattie oncologiche sull'essere donna, a partire dai riflessi su femminilità, fertilità e sessualità.

I tumori, in particolare quelli mammari e a carico dell'apparato genitale, incidono profondamente su questi aspetti poiché colpiscono organi che hanno una forte valenza simbolica. Inoltre si deve considerare che i trattamenti antitumorali, sistemici (come la chemioterapia e l'ormono-terapia) e locali (come la chirurgia e la radioterapia) possono compromettere anche irreversibilmente la fertilità. E questo è un problema molto delicato con cui gli oncologi si confrontano sempre più frequentemente, considerati l'aumento del numero di tumori che colpiscono giovani donne in età fertile e il progressivo avanzamento dell'età materna alla prima gravidanza.

È poi previsto un contributo sulla comorbidità dei tumori con i disturbi emotivo-affettivi: il vissuto della malattia oncologica è devastante non solo per il fisico ma anche per la psiche e comporta in molti casi l'insorgenza di disturbi d'ansia o stati depressivi che meritano un adeguato e tempestivo inquadramento. Gli effetti di questi ultimi sulla prognosi oncologica sono materia di approfondimento scientifico e la letteratura prodotta in merito sino ad oggi non è unanime.

A completamento del volume, **la terza parte** è articolata in tre capitoli, che trattano rispettivamente il tema dell'accessibilità ai farmaci oncologici, con particolare riferimento alle attuali criticità e opportunità, il ruolo del Ssn nel dare assistenza a livello ospedaliero e territoriale ai malati e ai familiari e il contributo offerto dalle Associazioni di pazienti, quotidianamente in prima linea per supportare i pazienti e le loro famiglie.

Alla chiusura dell'opera sono affidate le considerazioni sul ruolo della ricerca in ambito oncologico che, partendo dall'attuale stato dell'arte, si sviluppano nelle prospettive future in un'ottica di garantire una sempre più tempestiva ed efficace cura di queste malattie.

Rivolgo un ringraziamento speciale a tutti gli Autori del volume che, con la loro preziosa collaborazione, hanno dato un importante contributo nella realizzazione dell'opera e a Farindustria che, ancora una volta, come da ormai diversi anni, ci affianca e ci supporta nella promozione di una cultura della Medicina di genere.

Il nostro auspicio è che anche questo volume rappresenti un valido strumento di sensibilizzazione e aggiornamento sul tema non solo per tutti gli operatori coinvolti nella gestione della malattia oncologica, ma anche per le Istituzioni, con l'ambizioso – ma quanto mai opportuno – obiettivo di giungere alla pianificazione d'interventi mirati e all'organizzazione di servizi dedicati, omogeneamente distribuiti sul territorio, che consentano alle donne l'accesso a una diagnosi precoce nonché ad appropriati e personalizzati percorsi diagnostico-terapeutici. ■





INTERVENTI INTRODUTTIVI

Uno strumento utile a chi lavora nelle istituzioni

Emilia Grazia De Biasi

Presidente Commissione Igiene e Sanità, Senato della Repubblica

Nell'era della comunicazione globale, delle informazioni in tempo reale, dell'annullamento delle distanze, un libro sui tumori femminili o meglio, sul rapporto fra donne e tumori, rappresenta una preziosa occasione di riflessione oltre che di divulgazione scientifica, di rottura di stereotipi che riguardano il rapporto fra mondo femminile e malattia.

Insomma vale la pena di fermarsi un momento a pensare alla medicina di genere che non è, lo diciamo ancora una volta, la medicina delle donne, ma un diverso approccio alla medicina, che consideri che il mondo è fatto da uomini e donne, con corpi e menti differenti e che reagiscono in modo diverso alle malattie, alle terapie, ai farmaci, alle depressioni che sovrappiungono nei momenti drammatici dell'esistenza.

E allora grazie a O.N.Da, che ancora una volta si offre come link fra cittadine, mondo della salute, società e Istituzioni. Grazie anche per i punti di riferimento che vengono offerti alla solitudine femminile contenuti nel finale del libro, che diventa una sorta di manuale da viaggio nel valore salute delle donne.

Questo Libro è la conferma dell'importanza dell'alleanza fra scienza e umanizzazione della medicina: non più pazienti, ma persone che ogni giorno combattono contro i tumori, o che sanno che non si muore, che non si guarisce, ma che si può anche prevenire e vivere meglio.

È noto ormai che le donne vivono più degli uomini, ma con una minore qualità di vita; sono le più alte consumatrici di farmaci, ma si curano in modo discontinuo. In più la salute delle donne è rimasta per troppi anni confinata nelle materie della riproduzione. L'universo dei tumori femminili richiede dunque appropriatezza terapeutica, ma anche apertura alla medicina di narrazione, alla personalizzazione verso cui faticosamente sta andando il farmaco, alla consapevolezza dell'importanza dell'alleanza terapeutica.

Anche per questo sono indispensabili politiche pubbliche che consentano di innovare la ricerca, le terapie, il valore della salute, il modo di guardare al Servizio Sanitario Nazionale, la sua sostenibilità, il suo universalismo.

Si parla tanto e non sempre a ragione, di sprechi nella sanità. C'è un unico modo per rimediare: puntare alla qualità non attraverso i tagli, ma con una riconversione della spesa per ammodernare e umanizzare.

Spero che O.N.Da ci aiuti in questa impresa. Questo libro è un primo passo ed è uno strumento utile a chi lavora nelle istituzioni, e che mi sento di consigliare a tutte quelle donne che vogliono saperne di più, o che più semplicemente, scelgono di non avere più paura.

Non è come dirlo, ma dirlo è già un successo. ■



Emilia Grazia De Biasi

INTERVENTI INTRODUTTIVI

Fondamentale non disperdere il dialogo tra scienze mediche e scienze umane

Vanna Iori

Commissione Affari Sociali e Sanità, Camera dei Deputati

Noi siamo un corpo. Nella pratica clinica il corpo viene spesso considerato come semplice "organismo", oggetto, cosa, prescindendo dalla rilevanza esistenziale della malattia e del dolore. Scrive Husserl nelle Meditazioni cartesiane che il mio corpo, nella sua peculiarità unica, non è mero corpo fisico (Körper), ma corpo vivente (Leib). Quando le scienze mediche fanno riferimento alla realtà corporea oggettivata in senso naturalistico e la considerano come una macchina, un corpo-cosa, perdono di vista il corpo-persona, concretamente vissuto e sperimentato nell'esistenza, con le sue relazioni e i suoi vissuti. La scoperta di un cancro è sempre un passaggio attraverso l'ignoto. Se, come afferma Merleau-Ponty, io sono il mio corpo, nel percorso diagnostico-terapeutico oncologico si concentrano molteplici aspettative, ansie, delusioni e gioie sempre intrise di una profonda ri-progettazione esistenziale.

La progressiva specializzazione tecnico-strumentale della medicina ha comportato, purtroppo, una diminuzione di interesse verso i vissuti che accompagnano la malattia. È quindi indispensabile una riqualificazione della cultura e delle pratiche diagnostiche e terapeutiche che richiede la capacità di non disperdere il fondamentale dialogo tra scienze mediche e scienze umane.

Nel nostro "essere un corpo" siamo innanzitutto un corpo sessuato.

Aspetto, questo, che risulta scarsamente rilevante nella formazione medica tradizionale, fortemente improntata ad una visione incentrata sul corpo oggetto e sulla sua "neutralità". Risulta perciò evidente lo scarso interesse per la differenza di genere come fattore decisivo nella biografia femminile con i suoi vissuti, la sua storia, i suoi

bisogni che assumono una valenza del tutto specifica nella malattia oncologica, soprattutto in relazione agli organi sessuali e riproduttivi.

Nell'ospedale, luogo neutro ed estraneo, retto su un apparato tecnico specialistico e procedure standardizzate, la donna è estraniata dal suo stesso



Vanna Iori

Segue da pagina 17



Fondamentale non disperdere il dialogo tra scienze mediche e scienze umane

Vanna Iori

corpo di cui altri decidono e su cui altri intervengono, “monitorandolo” dall'esterno. Ma se la malattia oncologica femminile è “una storia divenuta carne” (Duden), i luoghi asettici delle più efficienti cliniche non sono in grado di accogliere le emozioni di un'esperienza tanto profonda che lascia in ombra i vissuti del corpo femminile.

Queste affermazioni indicano l'importanza della medicina di genere. Il corpo vissuto non è mai “neutro”, non è un involucro anonimo. Quando l'esperienza della malattia irrompe nell'esistenza femminile, ne sconvolge i vissuti e l'identità profonda legata all'appartenenza di genere. Lo stesso decorso della patologia, se non addirittura la prognosi, sono fortemente legate a questi vissuti. Diventa perciò decisivo l'accompagnamento “non neutro” su cui si fondano le pratiche di genere in ambito sanitario. Il merito di questo volume e dell'Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna (O.N.Da) è quello di promuovere la salute in un'ottica di appartenenza di genere, poiché la rilevanza delle trasformazioni fisiche e dei vissuti emozionali, delle relazioni e dell'auto percezione che accompagnano la malattia oncologica femminile, riguardano innanzitutto la perdita dei significati simbolici e delle proiezioni culturali del corpo di donna. Il corpo femminile è continuamente ricondotto da un lato alla sessualità, dall'altro alla procreazione. La possibilità di esprimere il corpo, nella storia femminile, ha assunto caratteri fortemente ambivalenti, sostenuti dall'altrettanto ambigua rappresentazione iconografica, letteraria, filmica. Nella corporeità femminile riemergono gli aspetti più oscuri della storia della sessualità (il peccato, la tentazione, la perdizione), ma anche la procreazione e gli aspetti spirituali, affettivi e nutritivi: da Eva tentatrice e insieme progenitrice universale, alla Grande Madre che ha perduto le dimensioni erotiche per assumere quelle procreative. Al di fuori di questi due ruoli la donna pare non avere diritto al corpo: disincarnata, angelicata, sublimata.

La misoginia, derivata dalla cultura greca (Pandora, causa di tutti i

mali presso l'umanità, Elena causa della guerra di Troia) e radicalizzata in epoca cristiana (Tertulliano definiva la donna “diaboli ianua”, porta del diavolo), ha influenzato il vissuto corporeo femminile. E a questa cultura sono da ricondurre anche i pregiudizi e gli stereotipi che si spingono fino ai maltrattamenti e agli abusi in ambito domestico, minando gravemente la salute mentale e fisica delle donne vittime di violenze.

A causa di tutti i condizionamenti culturali che ancora rendono difficile esprimere la propria corporeità al di fuori degli schemi ai quali le donne vengono tuttora continuamente ricondotte, esse hanno avuto ed hanno generalmente un rapporto non facile con il corpo. Per questo è importante mostrare come le scienze mediche possono tutelare la salute delle donne, propriamente a partire dalle patologie che le riguardano in quanto donne, non solo in relazione ai cicli biologici (mestruazioni, gravidanza, parto, menopausa che pure rivestono un ruolo primario nelle patologie femminili), ma anche in relazione alle diverse cause che portano all'insorgenza di queste e altre patologie: dalla pluralità di ruoli sociali (con un sovraccarico di lavoro, non solo domestico) allo stress lavorativo derivante dagli scarsi riconoscimenti professionali, dagli ostacoli nei percorsi di carriera alla mancanza di politiche per la conciliazione dei tempi, fino allo stalking vero e proprio. La prevenzione e la protezione della salute femminile, così come le ricerche epidemiologiche, non possono prescindere dalle cause culturali e sociali e non possono ignorare il danno economico, oltre che umano, delle malattie oncologiche femminili e delle componenti emozionali che le accompagnano.

Ringrazio quindi O.N.Da per questo importante lavoro e per le sinergie istituzionali e professionali che ha saputo attivare. Condivido l'auspicio che questa ricerca possa divenire strumento di conoscenza e formazione per tutti coloro che sono coinvolti nei percorsi della salute delle donne. Prendersi cura della salute femminile significa promuovere integrazione tra istituzioni sanitarie e territori, ricerca scientifica e assistenza. Molta strada resta ancora da compiere nelle politiche sanitarie per riconoscere e rispettare le differenze di genere nei bisogni in ambito sanitario, ma questo è un impegno di parità nella differenza che dovrà sempre più ispirare e spronare la pianificazione degli interventi, dei servizi e delle strategie preventive. ■

La progressiva specializzazione tecnico-strumentale della medicina ha comportato una diminuzione di interesse verso i vissuti che accompagnano la malattia



INTERVENTI INTRODUTTIVI

Le imprese del farmaco pronte ad ampliare l'impegno per la ricerca e l'innovazione

Massimo Scaccabarozzi
Presidente Farmindustria

I tumori, “La Grande C”, per citare il riferimento al modo di dire americano richiamato da Adriana Albini nel suo autorevole contributo, sono una delle sfide più difficili del momento. Per l'industria farmaceutica è motivo di sincero orgoglio che i progressi nella lotta a queste e ad altre patologie, un tempo invincibili, abbiano consentito una crescita considerevole delle aspettative e del livello di vita di tanti pazienti. Anche se, va sempre ricordato, la strada è ancora lunga e disseminata di ostacoli.

Le patologie oncologiche evidenziano, talvolta drammaticamente, il tema dell'accesso ai farmaci. Da sempre le imprese del farmaco insistono sull'importanza della stabilità del quadro normativo e sulla rimozione di quelle barriere all'innovazione, all'origine di una tragica lotteria della vita che misura, a seconda della regione in cui si vive, in mesi e talvolta in anni il ritardo nella possibilità di accedere alle nuove terapie.

Proprio nella fase in cui l'oncologia passa alla *personalized e precision medicine*, per conseguire le auspiccate vittorie sui tumori occorre sempre più con-

solidare e ampliare sia il network pubblico-privato nella ricerca sia gli investimenti delle aziende, che sono pronte a fare la loro parte in un quadro di certezza e stabilità delle regole. E questo per incrementare, a favore dell'intero Paese, quella “catena del valore”, espressione dell'impegno di tutto il Sistema della salute, formata anche dalle opportunità offerte dagli studi clinici che nel mondo impegnano circa 100 miliardi di dollari. L'Italia ne attrae una quota consistente e può attrarne ancora di più, con evidenti vantaggi per gli stessi pazienti che hanno così la possibilità di entrare in cicli di terapie ai più elevati livelli innovativi.

Le imprese del farmaco, per le quali le pari opportunità non sono solo uno slogan, vedono da tempo una presenza femminile di alta qualità, maggioritaria nella ricerca, e con ruoli di rilievo nell'organizzazione aziendale. Le conseguenze dell'impatto clinico-epidemiologico e socio-economico dei tumori femminili, sottolineate da Francesca Merzagora, le tematiche dell'accesso alle cure e della medicina di genere correttamente intesa, sono ben presenti a chi ha nella salute e nella qualità di vita la ragione stessa di esistenza.

Riaffermo quindi con forza il nostro impegno al fianco di O.N.Da, a sostegno della collaborazione tra le imprese del farmaco, le Istituzioni e gli operatori del sistema. È questa la premessa indispensabile di risultati ancora migliori a favore della salute della donna, grazie anche all'appropriatezza delle cure, alla ricerca e all'innovazione. ■



Massimo Scaccabarozzi

Dedicato a Mario Sideri e Ada Burrone

Mentre stavamo raccogliendo i testi per la realizzazione di questo volume, due notizie tristi e concomitanti ci hanno colpito, la scomparsa di due persone care: Ada Burrone e Mario Sideri, entrambi legati, seppur con ruoli e in ambiti professionali diversi, al mondo dell'oncologia e delle pazienti che curavano (nel caso di Mario) e che sostenevano psicologicamente (nel caso di Ada). Mario aveva ancora età ed energie per fare e dare tanto. O.N.Da ha collaborato molto con entrambi. Abbiamo quindi deciso di dedicare a loro questo volume nella convinzione che ricordare sia importante anche per noi oltre che per le loro famiglie.

Il Dottor Mario Sideri, primario dell'Unità di Ginecologia Preventiva dell'Istituto Europeo di Oncologia, era il nostro riferimento, pur non facendo parte del comitato scientifico, per il tema HPV e tumore al collo dell'utero. Questa patologia è stata la prima a cui O.N.Da si è dedicata dalla sua nascita, nel 2006, seguendo passo a passo al fianco di Mario non solo le attività di comunicazione e sensibilizzazione della popolazione femminile su questo tumore, ma anche l'arrivo del vaccino, la prima arma importantissima per combattere il tumore, la sua gratuità per le giovani donne voluta dall'allora Ministro della salute Livia Turco, le difficoltà di adesione nelle varie regioni italiane. Un percorso lungo, non ancora concluso: avere al nostro fianco il Dottor Sideri, sempre disponibile, attento, puntuale nella consegna degli scritti e nella risposta ai tanti quesiti che ci pervengono, era per noi rassicurante. Ci mancherà tantissimo.

Ada Burrone ha fondato, dopo una sua esperienza personale di tumore alla mammella in anni in cui le prognosi erano altamente infauste, un'associazione di pazienti che si propone di affiancare chi sta vivendo l'esperienza del cancro al seno e i suoi famigliari. Tramite *Attivecomeprima* Onlus, Ada con i suoi suggerimenti, la sua disponibilità, la sua visione spirituale dell'esistenza, era un faro prezioso. Possiamo affermare che nel panorama italiano delle associazioni di pazienti, Attivecomeprima è un modello unico. Ada è stata anche membro del Direttivo del Forum italiano di Europa Donna, portando un contributo prezioso di saggezza, equilibrio e serenità interiore. L'abbiamo persa dopo mesi di sua tribolazione e sofferenza: Ada era pronta "a partire", era serena dentro, aveva compiuto un profondo percorso interiore.

Credo si possa dire, citando il filosofo Martin Buber, che "era sazia dei suoi giorni". A noi restano tanti ricordi, personali e struggenti, che ci accompagneranno nell'esistenza, certi che la sua associazione continuerà a operare nel solco dei suoi insegnamenti. F.M.

Il carcinoma della mammella: dati epidemiologici e fattori di rischio

- Il tumore alla mammella rappresenta la neoplasia più frequente nel sesso femminile, in tutte le fasce di età. In Italia se ne diagnosticano circa 46.000 nuovi casi all'anno. Ancora oggi, nonostante il significativo miglioramento della prognosi – grazie alla diagnosi precoce e alle nuove terapie che, negli ultimi 25 anni, hanno portato a registrare un moderato ma continuo trend di riduzione della mortalità (-1.7%) – il carcinoma mammario costituisce la prima causa di morte per tumore nella donna con circa 13.000 decessi all'anno.

Carlos A. Garcia-Etienne*, Alberto Costa**

* Chirurgo Senologo, Humanitas Cancer Center, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano (Milano)

** Direttore Scuola Europea di Oncologia (ESO), Milano. Direttore Esecutivo Centro di Senologia della Svizzera Italiana e Coordinatore Unità di Senologia del Gruppo Multimedita

Europa

Il carcinoma mammario è di gran lunga la neoplasia più frequente nelle donne europee (circa 430.000 nuovi casi/anno; 29% di tutti i tumori) seguita dal tumore coloretale (circa 195.000; 13%) e dal tumore dell'utero (circa 150.000; 10%).

Con il continuo incremento dei casi in stadio precoce, il tumore mammario è il tumore più frequente in Europa, considerando entrambi i sessi. La causa più comune di morte per tumore in Europa è il carcinoma al polmone, che rappresenta una quinta parte dei decessi per cancro. Il tumore coloretale rappresenta la seconda causa di morte per cancro, seguita dal tumore della mammella.

Incidenza, prevalenza e mortalità in Italia

In Italia, il tasso di incidenza standardizzato di tu-

more della mammella nelle donne è 114/100.000/anno e il tasso di mortalità standardizzato è 24/100.000/anno. Annualmente sono diagnosticati in Italia circa 46.000 nuovi casi di carcinoma della mammella, di cui solo l'1% nei maschi. Non considerando i carcinomi cutanei, il carcinoma mammario è la neoplasia più diagnosticata nelle donne, in cui circa un tumore maligno ogni tre (29%) è un tumore mammario.

I tumori della mammella rappresentano il tumore più frequentemente diagnosticato tra le donne sia nella fascia d'età 0-49 anni (41%), sia nella classe d'età 50-69 anni (35%), sia in quella più anziana ≥70 anni (21%).

Le differenze tra macro-aree osservate nel periodo 2006-2008 mostrano una maggiore incidenza al Nord (124,7 casi/100.000 abitanti) rispetto al Cen-

tro (100,1 casi/100.000 abitanti) e al Sud-Isole (91,6 casi/100.000 abitanti).

Complessivamente in Italia vivono 522.235 donne (stima per l'anno 2006) che hanno ricevuto una diagnosi di carcinoma mammario, pari al 41,6% di tutte le donne che convivono con una pregressa diagnosi di tumore e pari al 23% di tutti i lungo sopravvissuti (uomini e donne). Minime appaiono le differenze proporzionali di prevalenza del 2006 (23%) rispetto al 1992 (22%).

Il carcinoma mammario rappresenta la prima causa di morte per tumore nelle donne, con circa 13.000 decessi/anno stimati, al primo posto anche in diverse età della vita, rappresentando il 28% delle cause di morte oncologica prima dei 50 anni, il 21% tra i 50 e i 69 anni e il 14% dopo i 70 anni. Dalla fine degli anni Ottanta si osserva una moderata ma continua tendenza alla diminuzione della mortalità per carcinoma mammario (-1,7%/anno), attribuibile ad una più alta sensibilità, all'anticipazione diagnostica e ai progressi terapeutici.

Fattori di rischio

Esistono molteplici fattori di rischio per il tumore della mammella, ma la maggioranza delle donne

Parte I
I tumori nelle donne

I tumori nelle donne

- La prima parte del volume tratta gli aspetti epidemiologici e diagnostico-terapeutici, declinandoli per 4 specifiche tipologie di cancro: ai tumori protagonisti dell'oncologia nelle donne (seno, collo dell'utero e ovaio) è stato affiancato quello polmonare. In questa sintetica overview vengono illustrati i dati epidemiologici e i fattori di rischio tratti dai contributi dedicati alle quattro neoplasie più frequenti nel sesso femminile



che hanno uno o più fattori di rischio non svilupperà mai il tumore. I fattori di rischio possono essere classificati in due macro categorie:

Fattori di rischio non modificabili

- **Sesso femminile:** le donne hanno un rischio circa 100 volte superiore di sviluppare il tumore del seno rispetto agli uomini.
- **Età:** l'incidenza di questa neoplasia aumenta rapidamente con l'età durante il periodo fertile, raddoppiando ogni dieci anni fino alla menopausa; successivamente, l'incidenza cresce a velocità inferiore ed in alcuni Paesi si assiste addirittura ad un appiattimento della curva dopo i 50 anni.
- **Storia familiare di tumore della mammella** (madre, sorelle, figlie o anamnesi positiva in famiglia materna e/o paterna).
- **Menarca precoce/Menopausa tardiva:** fra i fattori riproduttivi, un menarca precoce si associa a un aumento di rischio del 5% per ogni anno di anticipo della comparsa dei flussi mestruali, mentre le donne in cui la menopausa si verifica prima dei 45 anni hanno un rischio dimezzato rispetto a quelle in cui si verifica dopo i 55 anni. Come media, il rischio aumenta del 3% per ogni anno di menopausa tardiva.
- **Fattori genetici:** sono stati identificati molteplici geni implicati nella trasmissione ereditaria del carcinoma mammario: BRCA1, BRCA2, TP53 (Sindrome di Li-Fraumeni), PTEN (Sindrome di Cowden), ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated), STK11 (Sindrome di Peutz-Jeghers) e CHEK2. La mutazione di questi geni è ve-

rosimilmente responsabile del 5-10% dei casi di carcinoma mammario complessivamente considerati. La maggior parte delle forme ereditarie è dovuta alla mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2 che conferiscono un rischio cumulativo del 50-60%. La frequenza complessiva di queste mutazioni è stimata tra 1/400 - 1/800 individui nella popolazione generale, ma specifiche mutazioni sono particolarmente frequenti in popolazioni selezionate come gli Ebrei Ashkenazi.

- **Esposizione a radiazione** o precedente radioterapia toracica (soprattutto se eseguita prima dei 30 anni).
- **Precedenti patologie mammarie** (iperplasia atipica, carcinoma lobulare in situ).
- **Anomalie mammografiche** (microcalcificazioni).
- **Densità mammografica estesa.**

Fattori di rischio di stile di vita o modificabili

- Agire su alcuni fattori modificabili riduce il rischio di sviluppare il carcinoma mammario.
- **Nulliparità:** la parità sembra svolgere un ruolo protettivo. Le donne che hanno partorito presentano, infatti, un rischio inferiore del 25% rispetto a quello delle nullipare ed il rischio è tanto minore quanto più precocemente è avvenuto il primo parto.
 - **Prima gravidanza a termine in età più avanzata** (>30 anni).
 - **Mancato allattamento al seno:** l'allattamento al seno, soprattutto se protratto nel tempo, sembrerebbe avere un effetto protettivo sulla cancerogenesi mammaria.
 - **Contraccettivi orali:** l'utilizzo recente dei contraccettivi orali si associa ad un aumento del rischio di carcinoma della mammella, ma tale rischio si riduce progressivamente con l'aumentare del tempo dal-

l'ultima somministrazione fino a diventare sovrapponibile a quello delle donne che non hanno mai utilizzato questi farmaci dopo 10 anni dalla sospensione della pillola.

- **Stile di vita:** obesità (in particolare in post-menopausa), scarsa attività fisica, consumo di alcol.
- **Terapia ormonale sostitutiva:** un ampio studio (Women's Health Initiative) ha evidenziato un'aumentata incidenza di tumori della mammella e di cardiopatia ischemica con l'uso di una terapia ormonale contenente estrogeni e progestinici. L'aumento del rischio attribuibile all'uso di preparazioni contenenti estrogeni e progestinici è correlato alla durata della somministrazione ed è reversibile alla sospensione. Queste osservazioni sono state confermate in altri studi. Negli Usa una significativa riduzione dell'incidenza del tumore della mammella è stata osservata nel 2003 nelle donne di età ≥ 50 anni e prevalentemente dei tumori ormonoresponsivi, attribuita a un drastico calo delle prescrizioni della terapia ormonale sostitutiva dopo la pubblicazione dello studio del 2002.
- **Tabagismo:** la relazione fra il fumo di tabacco e l'incidenza del tumore al seno è ancora controversa. In modo riassuntivo i numerosi studi di casi-controllo e di coorte forniscono forti evidenze contro una relazione importante. Alcuni studi suggeriscono, però, una relazione positiva fra iniziare a fumare prima della prima gravidanza a termine e il rischio del tumore al seno. Questa osservazione è consona con l'ipotesi che sostiene che il tessuto mammario è particolarmente suscettibile ai cancerogeni fra l'inizio della pubertà e la prima gravidanza a termine. ■

Il tumore al collo dell'utero dati epidemiologici e fattori di rischio

Maria Teresa Schettino*, Mario Sideri **

* Ginecologa, Unità di Ginecologia Preventiva, Istituto Europeo di Oncologia, Milano - Dipartimento della Donna, del Bambino e della Chirurgia Generale e Specialistica - Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli

** Già Direttore Unità di Ginecologia Preventiva, Istituto Europeo di Oncologia, Milano

■ **Il carcinoma della cervice uterina rappresenta in Italia la sesta neoplasia per frequenza, con circa 3.700 nuovi casi all'anno. Aspetto cruciale di questo tumore - l'unico per il quale sia stata identificata una causa certa (necessaria ma non sufficiente), quale l'infezione da Papilloma Virus Umano - è la prevenzione, non solo quella secondaria (attraverso il pap test) ma anche quella primaria, attraverso un vaccino contro l'HPV.**

Dati epidemiologici: incidenza

Il carcinoma della cervice uterina rappresenta la seconda neoplasia nel mondo per incidenza, anche se la diffusione dei test di screening (Pap test e HPV test) ha creato una disuguaglianza nella diffusione della malattia tra i paesi industrializzati e quelli in via di sviluppo.

In Italia il tumore rappresenta la sesta neoplasia per frequenza, dopo quella mammaria, del colon-retto, gastrica, del melanoma e polmonare, colpendo mediamente 1 donna su 47, per un totale di circa 3700 nuovi casi l'anno.

La diffusione dei test di screening ha, inoltre, incrementato la diagnosi precoce di lesioni preneoplastiche, determinando una riduzione della mortalità di circa 1/3 rispetto ai decenni scorsi. La sopravvivenza a cin-

que anni è di circa il 70%.

La fascia di età maggiormente coinvolta è quella tra i 45 ed i 55 anni, anche se il trend varia tra le forme di carcinoma in situ e quelle invasive: per le prime la massima incidenza è tra i 25 ed i 35 anni, mentre per le seconde l'incidenza è bassa fino ai 40 anni, per poi raggiungere il suo picco con 16 casi ogni 100.000 donne tra i 40 ed i 65 anni.

Fattori di rischio

Il principale fattore di rischio è rappresentato dall'infezione da Papillomavirus Umano. Questo virus, che si trasmette da persona a persona per via sessuale o per contatto intimo pelle contro pelle, è pressoché ubiquitario: si stima che 8 donne su 10 attive sessualmente lo abbiano contratto nel corso della loro vita e che,

di conseguenza, anche gli uomini siano portatori del virus in modo inconsapevole. Per questo motivo, avere più partner (o un partner sessualmente promiscuo) o rapporti sessuali in età precoce rende più probabile la persistenza delle infezioni da HPV. Il rischio è inversamente correlato all'età del primo rapporto sessuale e direttamente correlato al numero di partner sessuali.

Altri fattori predisponenti possono intervenire nello sviluppo del tumore della cervice, anche se in misura inferiore, quali: fumo di sigaretta, malattie sessualmente trasmesse (infezioni da Chlamydia, Herpes Virus, ...), utilizzo di estrogeni, scarsa igiene e, in generale, tutte le condizioni che determinano una situazione di immunosoppressione. Il fumo, in particolare, sembrerebbe ridurre il numero delle cellule di Langherans, compromettendo l'immunità locale e favorendo, pertanto, la diffusione dell'infezione virale, in primis, e della malattia successivamente.

Papillomavirus Umano (HPV)

Nel 99.7% dei carcinomi della cervice è stato individuato il Dna dell'HPV, ciò a conferma del ruolo indispensabile che questo virus ha nello sviluppo della neoplasia cervicale.

Ad oggi sono stati identificati oltre 200 sottotipi virali, di cui più di 30 oncogeni per l'uomo; questi ultimi, sulla base del grado di associazione con le forme invasive di carcinoma della cervice, sono stati classificati in:

• HPV ad alto rischio oncogeno

12 genotipi: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59

• HPV a basso rischio oncogeno

12 genotipi: 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89

• HPV a probabile alto rischio oncogeno

6 genotipi: 26, 53, 66, 68, 73, 82

• **HPV con un rischio indeterminato**, la cui oncogenicità non è stata ancora studiata né in studi epidemiologici né in studi molecolari in vitro

25 genotipi: HPV2a, 3, 7, 10, 27, 28, 29, 30, 32, 34, 55, 57, 62, 67, 69, 71, 74, 77, 83, 84, 85, 86, 87, 90, 91.

L'infezione da Hpv è legata, comunque, a tutti i gradi di neoplasia cervicale intraepiteliale (Cin) e al cancro invasivo della cervice.

I genotipi 16 e 18 sono responsabili del 70% di tutte le forme di carcinomi invasivi; il restante 30% è associato ai genotipi 45, 31, 33, 58, 52.

Il genoma dell'Hpv 16 e 18 è costituito da 6 geni (E1, E2, E6-7), responsabili della replicazione virale e da 2 regioni L1-L2, codificanti per proteine del capsido. In seguito all'integrazione del virus nella cellula ospite, si verifica la perdita di inibizione mediata dalla proteina E2 nei confronti di E6 ed E7 che, a loro volta, provvedendo all'inattivazione di Rb e di p53, inducono la trasformazione verso il fenotipo oncogeno.

L'evidenza che in circa l'80% dei casi l'organismo umano provvede alla clearance virale in maniera naturale entro 1-2 anni dall'infezione, è la dimostrazione che l'infezione rappresenta la condizione necessaria, ma non sufficiente per lo sviluppo delle forme di neoplasie invasive: è l'associazione con altri cofattori che, favorendo la persistenza dell'infezione virale, facilitano la trasformazione e la progressione neoplastica.

Prevenzione

Screening

Sono due i test di screening disponibili, il pap test e il test HPV. Il pap test individua sia le alterazioni precancerose cervicali (mediante la visualizzazione di cellule anormali) sia quelle neoplastiche (attraverso il riconoscimento di cellule tumorali vere e proprie).

Il sistema di refertazione del Pap Test più utilizzato è rappresentato dal Bethesda System, secondo il quale si identificano le seguenti informazioni:

- Adeguatezza del preparato
- Normalità/anormalità del materiale raccolto
- Presenza di infezioni o alterazioni di natura non neoplastica

• Alterazioni delle cellule squamose:

– di significato indeterminato (ASC-US);
– di significato indeterminato, possibile lesione di alto grado (ASC-H);

– lesioni intraepiteliali squamose di basso grado (LSIL), includente HPV, displasia lieve/CIN1;

– lesioni intraepiteliali squamose di alto grado (HSIL), includente displasia moderata e grave/CIN2-CIN3/CIS;

– HSIL in cui non può essere esclusa l'invasione;

– carcinoma squamocellulare.

• Alterazioni delle cellule ghiandolari:

– cellule ghiandolari atipiche (AGC) endometriali, endocervicali o NOS;

– cellule ghiandolari atipiche (AGC) suggestive di neoplasia endometriale, endocervicale o NOS;

– cellule ghiandolari atipiche (AGC) suggestive di adenocarcinoma endocervicale in situ (AIS).

Il test HPV permette di identificare la presenza del DNA dell'HPV nelle cellule cervicali. Il test ricerca solo i tipi virali cosiddetti ad alto rischio che sono i soli in grado di indurre alterazioni precancerose cervicali.

Le cellule vengono raccolte come in

un pap test, ma vengono lette direttamente mediante tecniche di biologia molecolare. La negatività a questo test permette di escludere con maggiore sicurezza del pap test la presenza o il rischio futuro di sviluppare una precancerosi; la positività indica, invece, la probabilità o il rischio di avere o sviluppare un'alterazione precancerosa.

Il test HPV è stato introdotto per le donne con diagnosi citologica di ASC-US, per escludere da ulteriori accertamenti coloro che risultano negative al test stesso.

Il test, però, ha dimostrato di essere molto utile nello screening per le donne sopra i 30 anni, da solo o in associazione al pap test; dal momento che indica non solo la presenza delle precancerosi ma anche la predisposizione a svilupparle, la negatività del test HPV permette di allungare l'intervallo tra due screening per un tempo compreso dai tre ai cinque anni.

Con l'introduzione del test HPV per le donne sopra i 30 anni non viene più consigliato il pap test annuale, perché

la negatività del test HPV fornisce una sicurezza di molto superiore al pap test negativo eseguito una volta all'anno

Vaccinazione

La ricerca si è concentrata sullo sviluppo di un vaccino contro l'HPV. Ad oggi ne sono stati approvati due tipi:

• **Vaccino tetravalente**: protegge contro quattro tipi di virus HPV, inclusi gli HPV 16 e 18 che causano da soli più del 70% delle pre-cancerosi e dei tumori cervicali; è indicato nelle donne dai 9 ai 45 anni. È stato anche sperimentato, ed è attivo, nella prevenzione delle pre-cancerosi della vagina, della vulva, dell'ano e del pene. Per questi due ultimi siti è indicato anche nei maschi, dai 9 ai 26 anni. Il tetravalente, inoltre, è anche attivo contro altri due HPV, i tipi 6 ed 11, che causano il 90% dei condilomi genitali (verruche benigne) in maschi e femmine.

• **Vaccino bivalente**: protegge contro due tipi di HPV, il 16 ed il 18, responsabili da soli, come già detto, di più del 70% delle pre-cancerosi e dei tumori cervicali. Il bivalente è stato sperimentato solo sulla cervice uterina, dove però dà una protezione globale delle pre-cancerosi cervicali più severe (CIN3) – al di là quindi dei soli tipi 16 e 18 – intorno al 90%, in qualità dell'alto livello di protezione contro tipi virali di HPV non presenti nel vaccino, ma in causa nelle genesi delle pre-cancerosi.

La carta vincente per la battaglia contro il cancro della cervice uterina è la prevenzione; il tumore origina, infatti, dalle pre-cancerosi, offrendo così un lungo periodo di tempo in cui poter intervenire su queste anomalie benigne prima che si verifichi la trasformazione tumorale.

L'integrazione delle due strategie preventive permette oggi di azzerare il tumore della cervice uterina, che rappresenta la seconda causa di morte per tumore delle donne nel mondo. Nei paesi sviluppati lo screening con pap test ha già permesso una notevole riduzione della mortalità, con un'incidenza che passa dai 40 casi per 100.000 donne nei paesi in cui non c'è screening, agli 8 casi per 100.000 donne in Italia. ■

L'integrazione delle due strategie preventive permette oggi di azzerare il tumore della cervice uterina, la seconda causa di morte per tumore delle donne nel mondo

Il tumore dell'ovaio

dati epidemiologici e fattori di rischio

Giovanni Scambia*, Francesca Ciccarone**

* Ginecologa, Unità di Ginecologia Preventiva, Istituto Europeo di Oncologia, Milano - Dipartimento della Donna, del Bambino e della Chirurgia Generale e Specialistica. Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli

** Direttore Unità di Ginecologia Preventiva, Istituto Europeo di Oncologia, Milano

■ **Il carcinoma dell'ovaio è la più comune causa di morte per neoplasie ginecologiche, verosimilmente a causa del ritardo con cui si effettua la diagnosi. Nei Paesi sviluppati è considerata la seconda più comune neoplasia ginecologica, con un'incidenza di 9.4 su 100.000 donne e una mortalità di 5.1 per 100.000. In Italia, relativamente all'anno 2013, sono state riportate circa 4.800 nuove diagnosi di tumore ovarico. Non sono ancora disponibili esami di screening efficaci da estendere alla popolazione femminile, per una diagnosi precoce. Tuttavia, negli ultimi anni, grazie all'utilizzo più diffuso dell'ecografia transvaginale e alla disponibilità di nuovi farmaci che consentono di cronicizzare la malattia, si è assistito a un progressivo aumento della sopravvivenza, anche per le pazienti con tumore avanzato.**

Dati epidemiologici

Il cancro ovarico è la più comune causa di morte per neoplasie ginecologiche, verosimilmente a causa del ritardo con cui si effettua la diagnosi. In tutto il mondo, nel 2008, circa 225.000 donne hanno avuto diagnosi di neoplasia ovarica e circa 140.000 sono morte per questa neoplasia. Nei paesi sviluppati è considerata la seconda più comune neoplasia ginecologica, con un'incidenza di 9.4 su 100.000 donne e una mortalità di 5.1 per 100.000. Invece, nei paesi in via di sviluppo, si colloca al terzo posto, essendo il tumore alla cervice più frequente, con un'incidenza di 5 su 100.000 e una mortalità di 3.1 su 100.000.

L'incidenza del tumore dipende da un delicato bilancio fra suscettibilità genetica, fattori endocrini, ambientali e protettivi e dalla possibilità e volontà di sottoporsi a controlli periodici. I tassi di incidenza età specifici mostrano un incremento dopo i 40 anni e valori massimi tra 50 e 69 anni per la forma epiteliale; viceversa, i tumori germinali dell'ovaio sono diagnosticati per il 40-60% sotto i 20 anni. I tumori borderline, a basso grado di malignità, sono più comuni nelle donne giovani, con un picco di incidenza nella quarta-quinta decade.

Per mutazioni del gene BRCA1 l'epoca di insorgenza è generalmente più bassa rispetto alle forme sporadiche, con un'età media alla diagnosi di 50 anni e un'incidenza del 2-3% a 40 anni. Viceversa l'età media per mutazioni di BRCA2 è 60 anni, come la popolazione generale, con un 2-3% d'incidenza a 50 anni.



O.N.DA
DONNE
E TUMORI

Parte II
Impatto dei tumori
sull'essere donna

La seconda parte del libro è dedicata all'impatto delle malattie oncologiche sull'essere donna, a partire dai riflessi su femminilità, fertilità e sessualità

Il fattore età ha grande valore prognostico, essendo la percentuale di sopravvivenza più elevata nelle pazienti più giovani.

Per il 2013 in Italia sono state previste circa 4800 diagnosi di tumore ovarico. L'incidenza e la sopravvivenza non mostrano variazioni legate all'area geografica; viceversa, per la mortalità e la prevalenza si osservano differenze fra Nord, Centro e Sud Italia.

Secondo il registro tumori AIRTUM si stima che nel corso della vita 1 donna ogni

74 sviluppi un carcinoma. L'incidenza varia a livello internazionale, con tassi più elevati nel Nord America e nel Nord Europa e tassi più bassi in Giappone.

In America sono stati registrati approssimativamente 22.000 nuovi casi e 14.000 morti per neoplasia ovarica ogni anno, con un'incidenza annuale di circa 12,7 per 100.000 donne.

Tuttavia i dati SEER dal 1995 al 2007 hanno mostrato che nella popolazione nera con tumore avanzato dell'ovaio, la probabilità di morire è stata 1,3 volte maggiore rispetto alla popolazione bianca. Questo sembra essere dipeso da una minore disponibilità e applicazione di protocolli terapeutici efficaci.

Fattori di rischio

Numerosi fattori sono stati associati ad un aumentato rischio di sviluppare un tumore ovarico:

1. Fattori genetici familiari

La maggior parte dei tumori ovarici è sporadica, tuttavia circa il 10-20% delle neoplasie ovariche riconosce, quale fattore di rischio principale, la familiarità. Massima rilevanza assume un'anamnesi familiare positiva per tumore ovarico, con un aumento del rischio di circa quattro volte. L'epidemiologia genetica di questo tumore ha subito importanti variazioni con la scoperta dei geni BRCA1 e BRCA2. È stato stimato che il rischio di insorgenza di neoplasia ovarica è del 35-46% per mutazioni del gene BRCA1 e del 13-23% per mutazioni di BRCA2. Studi condotti su donne americane con carcinoma ovarico invasivo hanno mostrato una mutazione di uno di questi due geni nel 13-15% dei casi. Altre mutazioni riscontrate sono a carico del gene soppressore p53, dei geni KRAS e BRAF. Più raramente, il carcinoma ovarico familiare può insorgere in donne con Sindrome di Lynch Tipo 2, di Li-Fraumeni, di Cowden, di Gorlin.

2. Fattori endocrini

La nulliparità e l'ovulazione incessante (menarca precoce e menopausa tardiva) giocano un ruolo nello sviluppo dei tumori ovarici, mentre la multiparità, l'uso prolungato degli estrogeni e l'allattamento al seno sono fattori di protezione.

Per quanto riguarda le donne affette da infertilità e sottoposte a FIVET, non è ancora chiaro se l'uso di gonadotropine e/o clomifene citrato sia associato a un aumentato rischio di neoplasie ovariche. ■

Il carcinoma dell'ovaio, chiamato nel mondo anglosassone "the silent killer", è tra le patologie oncologiche di più difficile approccio sia per la sua aggressività biologica intrinseca sia per l'espressione clinica aspecifica e sfumata che porta ad una diagnosi tardiva in circa il 70% dei casi

Impatto dei tumori sull'essere donna

COMORBIDITÀ CON DISTURBI EMOTIVO-AFFETTIVI: ASPETTI GENERALI*

Claudio Mencacci*, Giancarlo Cerveri**

* Direttore Dipartimento di Neuroscienze, A.O. Fatebenefratelli e Oftalmico, Milano e Past Presidente Società Italiana di Psichiatria

** Psichiatra, Dipartimento di Neuroscienze, A.O. Fatebenefratelli e Oftalmico, Milano

La questione di quali siano i fattori psicologici legati all'adattamento alla diagnosi di un tumore e di come questi possano influenzare il decorso della malattia è stato argomento di interesse in numerose ricerche nelle ultime tre decadi. Dati consolidati dimostrano come, per esempio, la questione del dolore cronico sia un elemento di grande rilievo e di come questo differenzi tali soggetti dalla popolazione generale. La presenza del dolore risulta uno dei mediatori rilevanti nell'adattamento alla patologia proliferativa che spesso si associa a sintomi di tipo depressivo.

Recenti metanalisi e studi prospettici indicano, con sempre maggiore evidenza, come la presenza di una conclamata patologia affettiva sia associata ad un generale aumento di rischio mortalità a parità di gravità clinica della patologia somatica. È come se una subentrante condizione depressiva risultasse un fattore di rischio indipendente capace di peggiorare la prognosi.

L'accordo in letteratura scientifica non è unanime. A giudizio di molti ricercatori, i risultati di tali studi sono spesso difficilmente comparabili a causa delle difficoltà metodologiche nella realizzazione di valide ricerche mirate ad esplorare il complesso legame che esiste tra la patologia proliferativa e la patologia psichica emergente.

Il tumore del polmone contesto e dati epidemiologici

Ugo Pastorino*, Gabriella Sozzi**

* Direttore Struttura Complessa di Chirurgia Toracica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

** Direttore Unità Operativa Complessa GenoGenomica Tumorale, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

■ Le donne sono solitamente molto attente a tutto ciò che concerne la salute e i controlli medici, ma sono comunque troppo spaventate da altre malattie neoplastiche, prevalentemente della sfera ginecologica, per rendersi conto che il polmone sta diventando un organo bersaglio di neoplasia maligna anche per il sesso femminile.

Contesto e dati epidemiologici

Il tumore del polmone è sempre stato considerato una malattia a retaggio maschile ma, a partire dagli anni Sessanta, l'incidenza e la mortalità ad esso correlati sono aumentati anche nelle donne, tant'è che il tumore del polmone è addirittura diventato, in alcuni paesi del mondo, la principale causa di morte per cancro anche nella donna, superando il tumore della mammella. Questo è da correlarsi principalmente all'incremento dell'abitudine tabagica fra le donne, anche se va sottolineato che, se si osservano i casi di tumore polmonare tra i soggetti mai fumatori, questi sono prevalentemente donne. In Europa i picchi di incidenza di malattia si registrano nei paesi dell'Est.

Le donne sono solitamente molto attente a tutto ciò che concerne la salute e i controlli medici, ma sono comunque troppo spaventate da altre malattie neoplastiche, prevalentemente della sfera ginecologica, per rendersi conto che il polmone sta diventando un organo bersaglio di neoplasia maligna anche per il sesso femminile.

WALCE (WOMEN Against Lung Cancer in Europe) è un'associazione onlus che nasce nel 2006 proprio con l'intento di creare un solido network europeo che ha come primo obiettivo quello di aumentare e migliorare l'informazione sul tumore polmonare (dai fattori di rischio alla prevenzione primaria fino alla diagnosi e cura della malattia).

Esistono dati di letteratura che suggeriscono alcune possibili differenze per il tumore polmonare tra l'uomo e la donna: nella donna la malattia viene solitamente diagnosticata in età più giovane e per lo più si tratta di adenocarcinomi; indipendentemente dallo stadio di malattia, nelle donne questa sembra rispondere meglio alle cure, pur registrandosi una peggiore tossicità; la donna sembrerebbe, inoltre, avere anche una maggiore suscettibilità agli agenti carcinogeni della sigaretta.

I fattori che sottendono a queste differenze di genere non sono al momento del tutto noti e definiti; tra le ipotesi più probabili e più studiate, vi sono differenze nei meccanismi di riparazione del DNA e nell'assetto ormonale, inteso con valori ormonali, livelli di espressione

Numerose ipotesi sono state formulate per definire il meccanismo con cui la condizione psicopatologica può interferire con la malattia somatica, è verosimile che le vie con cui si esplica tale azione sono diverse e con ampi margini di sovrapposizione. Una peggiore adesione alle prescrizioni trattamentali e ai controlli oncologici, peggiori stili di vita (fumo di sigaretta) ed un effetto diretto, forse mediato da una generica azione proinfiammatoria presente nella patologia depressiva, sono le condizioni su cui maggiormente si è spesa la recente ricerca scientifica sull'argomento.

Affrontando il tema del rapporto tra la patologia proliferativa ed i disturbi emotivo-affettivi nel genere femminile, è inevitabile affrontare il tema del tumore al seno. Nel genere femminile rappresenta la causa più frequente di tumore maligno, non infrequentemente l'esordio è in età giovanile (tra i 40 ed i 65 anni). La gestione clinica della comorbidità tra patologia depressiva e tumore al seno è di enorme importanza per migliorare la qualità di vita di queste donne e per minimizzare il rischio di non-compliance ai trattamenti. I dati di letteratura scientifica sulle modalità di gestione di questa condizione indicano l'utilità di un approccio multidisciplinare in collaborazione tra psichiatra oncologo e psicologo. È pertanto essenziale attivare servizi dedicati e formare una sensibilità clinica tale da poter effettuare un precoce e appropriato percorso diagnostico-terapeutico sulla comorbidità psichiatrica in soggetti con tumore al seno, cancellando l'idea che se una persona è affetta da tumore, ha motivi umanamente comprensibili per essere depresso e pertanto non necessita di una valutazione psichiatrica.

* (Estratto)

ne dei recettori per gli ormoni e caratteristiche cliniche ormonali quali la data del menarca, il numero di figli, l'età della menopausa, un po' come è già dimostrato per il tumore della mammella.

Incidenza, mortalità e prevalenza per tumore del polmone in Italia

L'incidenza e la mortalità per il tumore del polmone stimate in Italia nel periodo 1970-2015 mostrano andamenti differenti nei due sessi: in forte riduzione dall'inizio degli anni Novanta per gli uomini e in costante aumento per le donne.

In Italia si stimano, per il 2013, 92 nuovi casi di tumore del polmone ogni 100.000 uomini e 35 nuovi casi ogni 100.000 donne. Il numero totale di nuove diagnosi è stimato pari a 38.460, di cui 27.440 fra gli uomini e 11.020 fra le donne.

Il tumore del polmone rappresenta ancora oggi la prima causa di morte tumorale tra gli uomini e nel 2013 sono stati stimati 22.830 decessi. La mortalità nelle donne è molto inferiore ma in costante crescita e nel 2013 le morti stimate per cancro al polmone sono state 8.320.

Il numero totale di persone che ha avuto nel corso della vita una diagnosi di tumore del polmone è in forte crescita in entrambi i sessi: nel 2013 sono stati stimati 96.280 casi prevalenti, di cui 68.100 tra gli uomini e 28.180 tra le donne.

Le tendenze di incidenza e mortalità stimate non sono omogenee sul territorio nazionale. Per gli uomini l'incidenza e la mortalità si riducono prima e in modo più accentuato al Centro-Nord, dove i livelli in passato erano più alti, rispetto al Sud. La più lenta diminuzione al Sud fa sì che negli anni più recenti i livelli più elevati siano stimati per le regioni meridionali.

Per le donne, invece, la situazione è opposta: si stimano andamenti in aumento in tutte le aree italiane con maggiore velocità di crescita e livelli superiori al Centro-Nord rispetto al Sud. ■

MICRORNA COME BIOMARCATORI NEL SANGUE

All'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano è stato recentemente messo a punto un test diagnostico molecolare poco invasivo per il paziente che valuta i livelli di 24 microRNA circolanti nel sangue dei fumatori e che indica la presenza del cancro polmonare. Il test ha dimostrato una sensibilità dell'87% nell'identificare il tumore e ha evidenziato la capacità di individuarlo fino a due anni prima della diagnosi ottenuta con la TAC spirale.



Parte III

Accesso ai farmaci oncologici e ai servizi clinico assistenziali

La terza parte del libro tratta il tema dell'accessibilità ai farmaci oncologici, il ruolo del Ssn nell'assistenza ospedaliera e territoriale, il contributo delle associazioni dei pazienti

Il contributo delle Associazioni

Nicoletta Orthmann

Referente medico-scientifico di O.N.Da, Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna, Milano

L'associazionismo rappresenta più che un mondo, un universo costellato di numerosissime organizzazioni di diversa natura e polimorfa composizione, alcune attive a livello locale, altre a livello regionale, altre ancora a livello nazionale e internazionale. Alcune, di natura esclusivamente scientifica, hanno come obiettivi principali la promozione della ricerca e la divulgazione dei traguardi via via raggiunti, altre, di impronta sociale, composte da pazienti, familiari e volontari, operano prevalentemente nel dare un supporto informativo e pratico ai malati e alle loro famiglie. Altre ancora costitui-

scono movimenti di lobby per la rappresentazione, il riconoscimento e la realizzazione dei diritti dei pazienti.

Le Associazioni che lavorano nell'ambito dell'oncologia sono tantissime e ciascuna, attraverso il proprio operato, dà un contributo unico e importante. Un contributo che dovrebbe affiancare i servizi ospedalieri e territoriali ma che nella realtà dei fatti spesso va a colmare i vuoti del Servizio Sanitario Nazionale. Le Associazioni di pazienti, in particolare, rappresentano un punto di riferimento importantissimo per i malati e per i loro familiari. Sono, infatti, gli attori principali nel dare supporto e ascolto ai pazienti nella loro difficile espe-

rienza di malattia e nel lungo percorso di cura, offrendo confronto e scambio di esperienze, informazioni ad ampio raggio (sulla patologia, sulle terapie disponibili, sui centri di riferimento, ...) e servizi di varia natura (consulenza telefonica, assistenza domiciliare, sostegno psicologico, servizi riabilitativi...). Sono inoltre la voce dei bisogni e delle attese dei malati e delle loro famiglie, promotori dei diritti civili e delle iniziative di assistenza sociale attraverso un'intensa attività di *advocacy* rivolta alle Istituzioni, ai presidi pubblici e alle aziende. Sono, infine, uno stimolo per la ricerca scientifica, non raramente promotori diretti. ■



GLI APPROFONDIMENTI DELLA III PARTE DEL VOLUME

- **Accesso ai farmaci oncologici: problemi, opportunità, prospettive** Sergio Pecorelli, Luca Pani, Paolo Daniele Siviero
- **Ruolo del Servizio Sanitario Nazionale nel supporto alle pazienti e alle famiglie** Walter Ricciardi, Tiziana Sabetta

CONCLUSIONI

Tumori, ricerca e cura: stato dell'arte e prospettive future*

Adriana Albini

Direttore Dipartimento Infrastruttura Ricerca e Statistica e Direttore Struttura Complessa di Ricerca Traslazionale, IRCCS Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia; Direttore Scientifico Fondazione MultiMedica Onlus, Milano

In oncologia si hanno differenze di incidenza e mortalità non solo nell'ambito dei tumori tipicamente maschili o femminili, ma anche in quelli che in teoria non sarebbero legati alle differenze di sesso. È un'importante osservazione epidemiologica che la mortalità per neoplasia sia diversa da paese a paese e tra i generi.

Le statistiche demografiche prodotte dall'Istat evidenziano come le donne vivano mediamente più a lungo degli uomini. La maggiore longevità femminile contribuisce a determinare alcune delle differenze che si registrano a proposito delle patologie croniche.

Dopo le malattie cardiovascolari, i tumori rappresentano la principale causa di morte femminile: sono infatti responsabili ogni anno del decesso di 486 donne ogni 100.000 sopra i 75 anni e di 150 dai 55 ai 74 anni. In Italia sono stimati circa 87.000 casi/anno di tumori maligni su tutta la popolazione femminile in età 0-84 anni, circa 49.000 dei quali sono tumori della mammella (www.tumori.net, Banca dati 2013).

Per il tumore al seno uno dei paesi con la più alta mortalità è la Danimarca, seguita da UK e Germania; l'Italia ha una miglior sopravvivenza. Questo ci conferma che il tumore al seno è prevenibile oltre che curabile.

Un investimento in ricerca sulle condizioni di rischio può contribuire a diminuire il costo in vite umane di questo tumore.

I fattori di rischio da studiare sono di tipo sia genetico che legati alle cause esterne. Se siamo in grado di gestire le cause del cancro nella donna in prevenzione, controllando infezioni virali, dieta, igiene, attività fisica, fumo, alcool e stile di vita creando uno stretto rapporto tra salute pubblica e ricerca, potremmo prevenire migliaia di decessi.

Altri fattori di rischio sono sovrappeso e obesità. Contro il 30% di obesi negli Stati Uniti, in Italia siamo sotto il 10% ma è in agguato l'obesità di bambini e ragazzi. La sopravvivenza alla malattia oncologica negli Usa potrà calare nei prossimi anni proprio a causa del crescente aumento di individui sovrappeso, addirittura 6 su 10, ed è a rischio in Italia. Lo studio della relazione tra obesità femminile e tumori può essere rilevante.

Un tradizionale farmaco anti-diabetico, la metformina, si è rivelato ridurre l'incidenza di tumori in donne diabetiche. Pertanto studi di chemio-prevenzione con metformina sono in corso.

Verso il futuro

È un fatto che nei tumori femminili la diagnosi precoce e la prevenzione siano importantissime e sicuramente la donna è molto attenta a sottoporsi a screening.

Per gli aspetti terapeutici ci sono stati enormi progressi grazie alle combinazioni di chemioterapia, radioterapia e farmaci innovativi a target.

Il contributo della ricerca ai progressi della terapia nel carcinoma della mammella è stato notevole, in quanto quasi tutti i nuovi farmaci, tra cui gli inibitori di tirosina chinasi, sono derivati dall'impegno internazionale della ricerca che ne ha studiato i meccanismi. Si è aggiunto inoltre uno "strumento" traslazionale importante nelle investigazioni sulle molecole espresse a livello tissutale che, grazie alla presenza di un'anatomia patologica associata alla ricerca, si possono analizzare in materiale post-operatorio o bioptico. ■

* (Estratto)