

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

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

A cura di (in ordine alfabetico):

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

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

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

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

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

⁵ Università di Ferrara, Azienda USL di Ferrara

⁶ Registro tumori del Veneto, Azienda Zero, Padova

* Si veda elenco a pagina VI

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

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

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

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

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

* Pari al 31% della popolazione italiana

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

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

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

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

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

Sopravvivenza condizionata

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

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

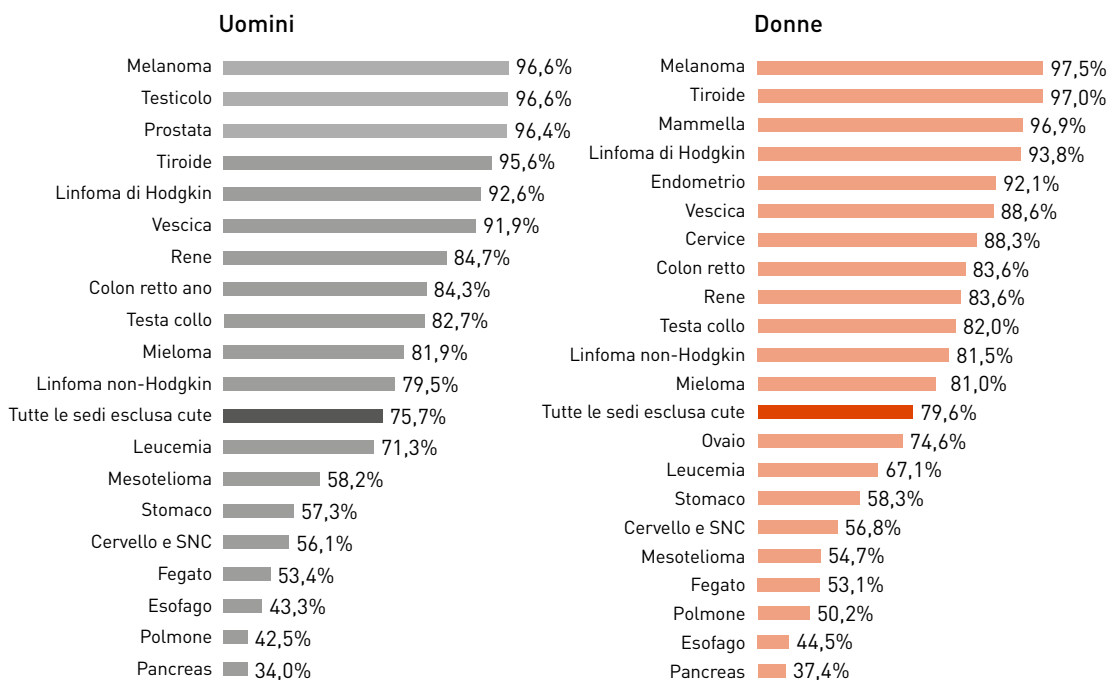


FIGURA 3. Sopravvivenza netta a 1 anno dalla diagnosi. Uomini e Donne, età ≥ 15 anni

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

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

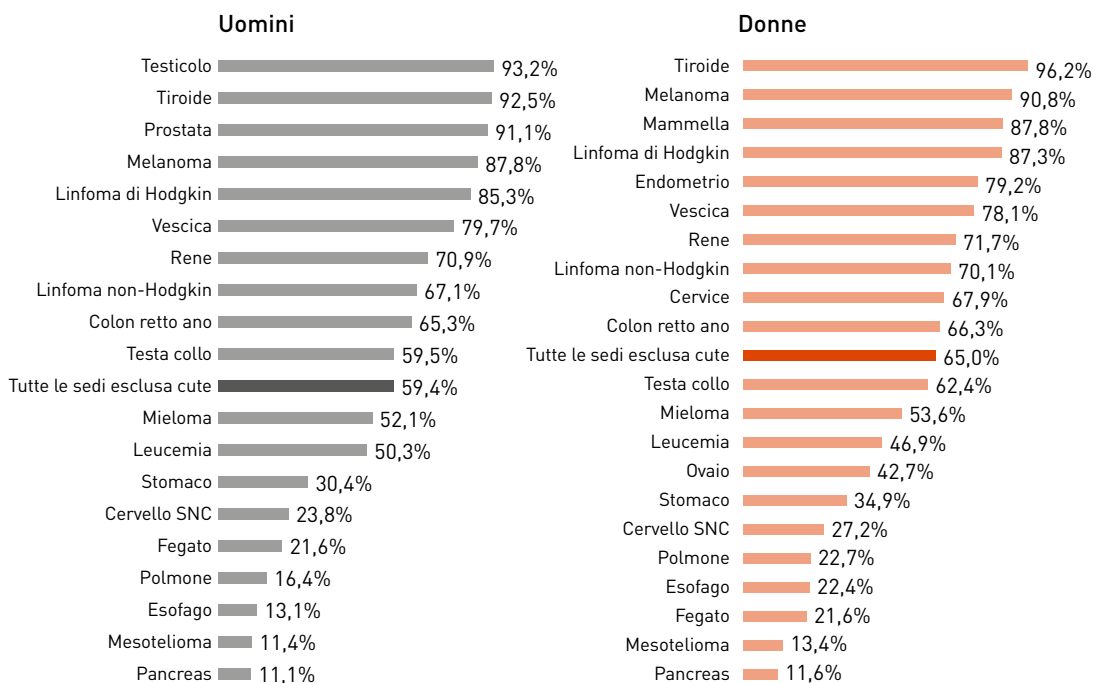


FIGURA 4. Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi. Uomini e Donne, età ≥ 15 anni
Casi incidenti nel periodo 2010-2014, con follow-up al 2018

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

Conclusioni

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

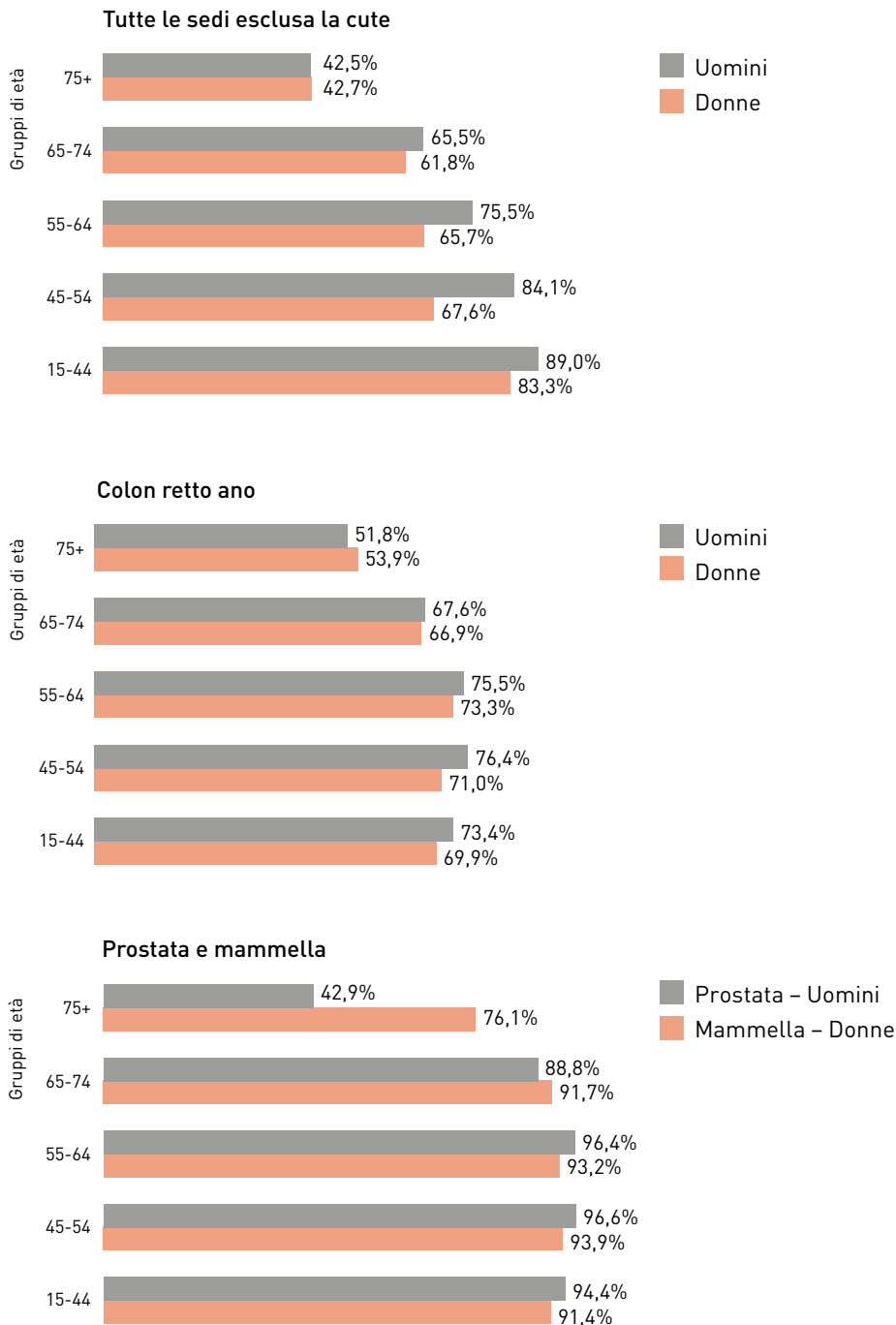


FIGURA 5. Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi per sesso, età e sede
Casi incidenti nel periodo 2010-2014, con follow-up al 2018

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

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

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

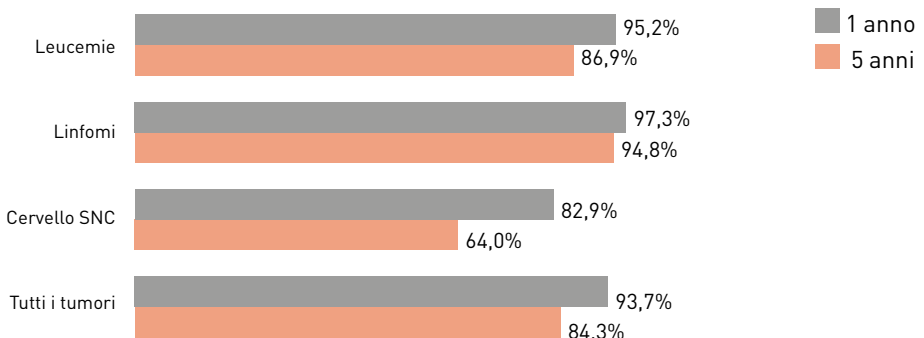


FIGURA 6. Sopravvivenza netta a 1 e a 5 anni dalla diagnosi nei bambini (età 0-14 anni)
Casi incidenti nel periodo 2010-2014; follow-up al 31.12.2018

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

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

Appendice metodologica

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

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

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

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

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

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

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

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

BIBLIOGRAFIA

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