

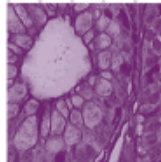


Rapporti ISTISAN

12/37



Attività e impegno
dell'Istituto Superiore di Sanità
nella lotta contro il cancro



ISSN 1123-3117

A cura di
F. Belardelli e F. Moretti

www.iss.it

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità
nella lotta contro il cancro**

A cura di
Filippo Belardelli e Franca Moretti
Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare

ISSN 1123-3117
Rapporti ISTISAN
12/37

Istituto Superiore di Sanità

Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro.

A cura di Fillippo Belardelli e Franca Moretti

2012, iv, 320 p. Rapporti ISTISAN 12/37

Il cancro è un problema globale di primaria rilevanza sanitaria che investe profondamente sia i paesi industrializzati che quelli in via di sviluppo. L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha negli anni sviluppato diverse e profonde conoscenze e competenze in ricerca di base, traslazionale ed epidemiologica in oncologia. Il Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità ha promosso alla fine del 2006 la creazione di un Gruppo Interdipartimentale in Oncologia (GIO) al fine di raccordare e coinvolgere tutte le risorse presenti in ISS con competenze interdisciplinari nella ricerca di base e preclinica e in altre attività rilevanti per la ricerca traslazionale e clinica, comprese quelle su temi regolatori ed etici riguardanti i tumori. Questo volume rappresenta uno specchio, peraltro non esaustivo, delle molteplici attività dell'ISS nell'area dei tumori. L'insieme di queste attività sono state presentate e discusse in un workshop organizzato in ISS il 14 dicembre 2011.

Parole chiave: Oncologia; Ricerca biomedica; Servizio Sanitario Nazionale

Istituto Superiore di Sanità

Activities and commitment of the Istituto Superiore di Sanità in the fight against cancer.

Edited by Fillippo Belardelli and Franca Moretti

2012, iv, 320 p. Rapporti ISTISAN 12/37

Cancer is a global issue and a major public health problem, which profoundly affects both industrialized and developing countries. The Istituto Superiore di Sanità (ISS) (the Italian National Institute of Health) has developed over the years different and deep knowledge and skills in basic research, epidemiological and translational oncology. At the end of 2006 the President of the ISS has promoted the creation of an Interdepartmental Group in Oncology (GIO) in order to connect all the resources of the ISS with interdisciplinary expertise in basic research and preclinical and other activities relevant to translational and clinical research, including those on regulatory and ethical issues related tumors. This represents a review, although not exhaustive, of the many activities of the ISS in the field of oncology. All these activities were presented and discussed at a workshop organized in ISS December 14, 2011

Key words: Oncology; Biomedical research; National Health Service

Si ringrazia Angela Guderzo per la preziosa collaborazione nell'elaborazione del presente volume.

Per informazioni su questo documento scrivere a: franca.moretti@iss.it.

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Belardelli F, Moretti F (Ed.). *Attività e impegno dell'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro il cancro*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012 (Rapporti ISTISAN 12/37).

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.



INDICE

Introduzione	1
--------------------	---

SEZIONE 1. RICERCA DI BASE E PRECLINICA SUI TUMORI

Ruolo dell'ipossia nella regolazione dei microRNAs e dei geni bersaglio nella biologia del cancro

<i>Isabella Spinello, Maria Teresa Quaranta, Rosa Paolillo, Roberta Riccioni, Eleonora Petrucci, Ugo Testa, Catherine Labbaye</i>	5
---	---

Mielofibrosi come modello per lo studio del ruolo del microambiente nello sviluppo delle leucemie

<i>Lilian Varricchio, Fabrizio Martelli, Fiorella Ciaffoni, Emanuela D'Amore, Anna Rita Migliaccio</i>	12
---	----

Cellule staminali da tumori solidi: caratteristiche funzionali e strategie di targeting

<i>Monica Bartucci, Adriana Eramo, Giovanni Sette, Michele Signore, Elisabetta Palio, Marcello Maugeri-Saccà, Ruggero De Maria Marchiano, Ann Pegna Zeuner</i>	20
--	----

Ruolo funzionale dei microRNA nel melanoma: diagnosi, prognosi e possibilità terapeutiche

<i>Federica Felicetti, Nadia Felli, Maria Cristina Errico, Marina Petrini, Annamaria Lustri, Maria Bellenghi, Alessandra De Feo, Lisabianca Bottero, Gianfranco Mattia, Alessandra Carè</i>	26
---	----

Cellule staminali leucemiche

<i>Roberta Riccioni, Elvira Pelosi, Giovanna Marziali, Catherine Labbaye, Ugo Testa</i>	33
---	----

Trasduzione del segnale e leucemogenesi: disregolazione delle vie JAK-STAT e RAS-MAPK nelle leucemie acute e nei disordini mieloproliferativi

<i>Elisabetta Flex, Emilia Stellacci, Simone Martinelli, Valentina Fodale, Viviana Cordeddu, Eleonora Policicchio, Francesca Pantaleoni, Claudio Carta, Valentina Petrangeli, Silvia Delle Vigne, Valentina Muto, Luciano Cianetti, Marco Tartaglia</i>	49
---	----

Apoptosi e autofagia nei tumori: individuazione di nuovi bersagli terapeutici e indicatori prognostici e predittivi di risposta alla terapia

<i>Walter Malorni, Paola Matarrese, Marina Pierdominici</i>	56
---	----

Identificazione di nuove oncoproteine e studi su sistemi di nano delivery naturali e/o biomimetici: l'esempio degli esosomi

<i>Francesco Lozupone, Mariantonia Logozzi, Luana Lugini, Cristina Federici, Martina Borghi, Giulietta Venturi, Andrea Canitano, Stefano Fais</i>	63
---	----

Sviluppo di vettori lentivirali non integranti per la terapia contro il cancro

<i>Donatella Rita Maria Negri, Felicia Grasso, Maria Blasi, Zuleika Michelini, Roberta Bona, Alessandra Rossi, Stefania Mochi, Pasqualina Leone, Colomba Giorgi, Andrea Cara</i>	68
--	----

Danno al DNA, instabilità genomica e cancerogenesi

<i>Margherita Bignami, Filomena Mazzei, Ettore Meccia, Pietro Pichierri, Maria Teresa Russo</i>	76
---	----

Riparazione del danno al DNA: dai meccanismi alle implicazioni cliniche

<i>Valeria Simonelli, Maria Rosaria D'Errico, Paola Fortini, Eleonora Parlanti, Cecilia Guastadisegni, Angelo Salvatore Calcagnile, Barbara Pascucci, Filomena Mazzei, Eugenia Dogliotti</i>	82
--	----

Sviluppo di terapie innovative antitumorali mediante l'impiego di tecnologie avanzate <i>Annarica Calcabrini, Stefania Meschini, Annarita Stringaro, Laura Toccaceli, Giuseppe Formisano, Marisa Colone, Maria Condello, Giuseppina Bozzuto, Giuseppe Arancia, Agnese Molinari</i>	91
Imaging e spettroscopia di risonanza magnetica <i>in vivo</i>: valutazione dello sviluppo, della progressione e dell'effetto del trattamento in tumori sperimentali <i>Rossella Canese, Franca Podo, Giulia Carpinelli</i>	104
Profilo metabolico della colina come indicatore diagnostico nell'<i>imaging</i> molecolare e biomarcatore farmacodinamico di terapie mirate nel cancro <i>Egidio Iorio, Francesca Spadaro, Rossella Canese, Serena Cecchetti, Alessandro Ricci, Maria Elena Pisanu, Luisa Paris, Laura Abalsamo, Carlo Ramoni, Franca Podo</i>	111
Ruolo della trascrittasi inversa codificata da retrotransposoni nella genesi e progressione dei tumori umani <i>Ilaria Sciamanna, Patrizia Vitullo, Corrado Spadafora</i>	123
Fattore di trascrizione <i>Interferon Regulatory Factor-1</i> quale marcatore molecolare e target per la manipolazione di cellule del sistema immune in nuove strategie combinate di immunoterapia dei tumori <i>Alessandra Fragale, Anna Lisa Remoli, Edvige Perrotti, Giulia Marsili, Marco Sgarbanti, Roberto Orsatti, Lucia Gabriele, Keiko Ozato, Angela Battistini</i>	132
Disegno e sviluppo di anticorpi monoclonali umani in forma di <i>Single Chain Fragment Variable</i> (SCFV) per migliorare efficacia e sicurezza nella immunoterapia dei tumori <i>Maurizio Cianfriglia, Alessandro Ascione, Michela Flego, Mara Gellini, Maria Luisa Dupuis, Stefano Barca, Marina Tombesi, Alessandra Mallano, Katia Scotlandi, Piero Picci, Silvia Zamboni Mauro Magnani, Valentina Fiori, Sabrina Dominici</i>	139
Sviluppo di strategie immunoterapeutiche contro tumori causati dal papillomavirus umano di tipo 16 <i>Luisa Accardi, Paola di Bonito</i>	143
Cross-talk tra cellule immuni e cellule cancerose nel controllo del potenziale metastatico tumorale <i>Stefania Parlato, Fabrizio Mattei, Giovanna Schiavoni, Maria Buoncervello, Paola Borghi, Elena Toschi, Giulia Romagnoli, Immacolata Pietraforte, Irene Canini, Debora Salerno, Laura Abalsamo, Filippo Belardelli, Lucia Gabriele</i>	151
Cellule dendritiche nell'immunoterapia dei tumori: approcci molecolari per potenziare la loro attività immunostimolatoria <i>Isabella Sanseverino, Manuela Del Cornò, Lucia Conti, Maria Cristina Gauzzi, Sandra Gessani</i>	157
Interferon-alpha nella generazione di cellule dendritiche mieloidi: implicazioni e prospettive per l'immunoterapia dei tumori <i>Caterina Lapenta, Simona Donati, Francesca Spadaro, Laura Lattanzi, Massimo Spada, Maria Ferrantini, Filippo Belardelli, Stefano Maria Santini</i>	163
Uso razionale della chemioterapia in combinazione con l'immunoterapia dei tumori <i>Enrico Proietti, Laura Bracci, Federica Moschella</i>	170

SEZIONE 2. RICERCHE CLINICHE SUI TUMORI

Studi clinici sull'effetto anti-neoplastico degli inibitori di pompa protonica <i>Antonio Chiesi, Maria Lucia Marino, Martina Borghi, Luana Lugini, Licia Rivoltini, Michele Maio, Stefano Ferrari, Angelo De Milito, Stefano Fais</i>	179
Studi clinici di combinazione di chemioterapia e immunoterapia in pazienti con melanoma <i>Enrico Proietti, Francesca Urbani, Iole Macchia, Imerio Capone</i>	188
Nuovi approcci diagnostici/prognostici basati sulla quantificazione e caratterizzazione degli esosomi plasmatici in pazienti con tumori <i>Francesco Lozupone, Mariantonia Logozzi, Luana Lugini, Cristina Federici, Martina Borghi, Stefano Fais</i>	192
FaBioCell: "L'officina farmaceutica" dell'ISS per la produzione di farmaci per terapia cellulare <i>Laura Santodonato, Giuseppina D'Agostino, Domenica Maria Monque, Enrica Montefiore, Davide Carlei, Mariarosaria Napolitano, Carmela Rozera</i>	196
Sorveglianza multimodale di donne ad alto rischio genetico di tumore della mammella: studio italiano HIBCRIT <i>Filippo Santoro, Francesco Sardanelli, Filippo Belardelli, Franca Podo</i>	202

SEZIONE 3. ASPETTI REGOLATORI, ETICI E DI COMUNICAZIONE CON IL CITTADINO SUL TEMA DEL CANCRO

Verso una revisione della Direttiva 2001/20 e una maggiore armonizzazione europea dei trial clinici precoci <i>Annarita Meneguz, Maria Francesca Cometa</i>	215
Nuovi approcci alla medicina traslazionale: aspetti regolatori e scientifici dello sviluppo di medicinali per terapie avanzate <i>Giovanni Migliaccio, Maria Cristina Galli</i>	223
Etica e deontologia della ricerca in oncologia: alcuni contributi dell'ISS <i>Carlo Petrini</i>	231
Bisogno di sapere dei malati di cancro: il servizio nazionale di accoglienza e informazione in oncologia <i>Loredana Falzano, Stefano Vella, Francesco De Lorenzo</i>	237

SEZIONE 4. RICERCA EPIDEMIOLOGICA SUI TUMORI

Rete italiana dei Registri tumori e sviluppo di un sistema nazionale e regionale di indicatori sul cancro <i>Roberta De Angelis, Silvia Rossi, Silvia Francisci, Massimiliano Caldora, Andrea Tavilla, Fabio Galati, Mariano Santaquilani, Gabriella Martelli, Riccardo Capocaccia</i>	243
Alcol e tumori <i>Emanuele Scafato, Alessandra Rossi, Silvia Ghirini, Lucia Galluzzo, Sonia Martire, Lucilla Di Pasquale, Riccardo Scipione, Nicola Parisi, Claudia Gandin</i>	249

Malattie cardiovascolari e tumori: una prevenzione unica? <i>Luigi Palmieri, Silvia Rossi, Chiara Donfrancesco, Fabio Pannozzo, Susanna Busco, Patrizia Caiola De Sanctis, Riccardo Capocaccia, Simona Giampaoli</i>	257
Prevenzione del cervicocarcinoma attraverso la vaccinazione anti-HPV <i>Cristina Giambi, Silvia Declich, Serena Donati, Antonino Bella, Francesca Carozzi, Fortunato D'Ancona, Stefania Salmaso</i>	264
Progetto Eurocare per la sorveglianza della sopravvivenza dei pazienti oncologici in Europa <i>Riccardo Capocaccia, Roberta De Angelis, Silvia Francisci, Sandra Mallone, Francesca Meduri, Paolo Roazzi, Andrea Tavilla</i>	272
Esposizione a campi elettromagnetici a radiofrequenza da uso di telefoni cellulari e tumori cerebrali <i>Susanna Lagorio, Bruno Jandolo, Roberta Pozzi, Paolo Vecchia</i>	281
Lungo-sopravvivenenti e guariti per patologia oncologica: implicazioni in termini di sanità pubblica, sociali ed economici <i>Silvia Francisci, Monica Bolli, Emanuele Crocetti, Anna Gigli, Francesco Giusti, Stefano Guzzinati, Maura Mezzetti, Guido Miccinesi, Daniela Pierannunzio</i>	289

SEZIONE 5. INIZIATIVE NAZIONALI E INTERNAZIONALI E PROMOZIONE DELLA RICERCA TRASLAZIONALE SUI TUMORI

Ruolo dell'ISS nei programmi di formazione per la promozione della ricerca traslazionale in oncologia <i>Franca Moretti, Maria Cristina Galli</i>	299
Ruolo dell'ISS nell'infrastruttura europea per la medicina traslazionale EATRIS e come coordinatore del nodo nazionale IATRIS <i>Giovanni Migliaccio, Paola Rizza, Filippo Belardelli</i>	303
Infrastrutture italiane e europee delle biobanche quale opportunità per il progresso della ricerca sul cancro <i>Elena Bravo, Filippo Santoro, Mariarosaria Napolitano, Giuliano D'Agnolo, Filippo Belardelli</i>	310
Partecipazione italiana all'infrastruttura di ricerca europea ECRIN (European Clinical Research Infrastructures Network) come impulso per la ricerca clinica multinazionale <i>Flavia Pricci, Filippo Belardelli, Maria Romero, Marika Villa, Silvio Garattini, Giancarlo Palmieri, Armando Santoro, Claudio Lombardo</i>	316

LUNGO-SOPRAVVIVENTI E GUARITI PER PATOLOGIA ONCOLOGICA: IMPLICAZIONI IN TERMINI DI SANITÀ PUBBLICA, SOCIALI ED ECONOMICI

Silvia Francisci (a), Monica Bolli (a), Emanuele Crocetti (b), Anna Gigli (c), Francesco Giusti (b), Stefano Guzzinati (d), Maura Mezzetti (e), Guido Miccinesi (b), Daniela Pierannunzio (a)
(a) *Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma*
(b) *Unità di Epidemiologia Clinica e Descrittiva, Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, ISPO, Firenze*
(c) *Istituto di Ricerche sulla Popolazione e le Politiche Sociali, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Roma*
(d) *Registro Tumori del Veneto, Padova*
(e) *Università degli Studi di Roma, Tor Vergata*

Introduzione

Nei Paesi dell'Europa occidentale le neoplasie sia per la loro natura cronica sia per la frequenza con cui si presentano nella popolazione sono tra le patologie che hanno un impatto più rilevante sul sistema sanitario. I pazienti oncologici prevalenti (ovverosia persone diagnosticate con un tumore e sopravvivenuti ad una certa data) sono in numero crescente, questo dato racchiude in sé una serie di aspetti, alcuni dei quali da interpretare positivamente (1). Il numero di diagnosi di tumore aumenta anche per effetto della diffusione sul territorio di programmi di screening e di un'accuratezza diagnostica crescente, inoltre la speranza di vita di chi scopre di avere un tumore aumenta di pari passo con la disponibilità crescente di trattamenti specifici, efficaci, con effetti collaterali in molti casi moderati o assenti. A tutto questo si accompagnano tuttavia l'aumento della popolazione anziana, più colpita dalle patologie neoplastiche, e il proliferare di farmaci sempre più mirati a curare singoli soggetti, con costi molto elevati.

In questo panorama, comune anche all'Italia, diventa strategica l'individuazione dei bisogni sanitari relativi ai pazienti oncologici prevalenti, al fine di una corretta pianificazione dell'offerta sanitaria sul territorio. La conoscenza della popolazione prevalente, non solo del suo ammontare complessivo, ma anche della sua distribuzione rispetto al percorso di malattia, permette di valutarne le aspettative in termini di assistenza sanitaria diretta sul territorio e delle risorse necessarie per soddisfarla.

In un sistema sanitario come quello italiano, caratterizzato da una centralità delle scelte strategiche di fondo e da un decentramento alle Regioni della gestione e del finanziamento dei servizi erogati al cittadino, è particolarmente importante che le autorità locali dispongano di strumenti per realizzare una corretta programmazione sanitaria.

La linea di ricerca che qui viene illustrata ha per obiettivi: la valutazione dei percorsi diagnostico-terapeutici dei pazienti oncologici dalla diagnosi lungo l'intero percorso di malattia; la quantificazione delle risorse richieste ai sistemi sanitari locali per soddisfare i bisogni sanitari dei pazienti oncologici; la stima delle ricadute in termini di risorse impiegate e benefici ricevuti dai pazienti a seguito di specifici interventi di prevenzione (ad esempio programmi di screening) o di cura (ad esempio nuovi farmaci chemioterapici). L'idea è quella di fornire uno strumento utile all'analisi e alla pianificazione delle risorse

sanitarie da destinare all'oncologia, di cui le autorità sanitarie si possano servire anche ai fini predittivi oltre che per la valutazione delle risorse correnti impiegate.

Stato di sviluppo

Lo studio prende spunto da analoghe esperienze fatte in diversi Paesi in Europa, Stati Uniti e Canada (2, 3), mentre in Italia le analisi fatte finora hanno riguardato aspetti specifici e ambiti locali (4). Un primo passo del lavoro è consistito nella realizzazione di un seminario di natura metodologica e di respiro internazionale cui hanno partecipato esperti che lavorano alla valutazione della domanda di assistenza sanitaria da parte dei pazienti oncologici e dei corrispondenti costi. Il seminario si è svolto a Villa Mondragone, nei pressi di Frascati, dal 22 al 24 settembre del 2010 ed è stato finanziato e organizzato dall'Istituto Superiore di Sanità, dall'Istituto di Ricerche sulla Popolazione e le Politiche Sociali (IRRPS-CNR), dall'Università degli Studi di Roma "Tor Vergata" e dal National Cancer Institute (Stati Uniti). Le persone invitate a partecipare e ad illustrare la propria esperienza in materia afferiscono sia all'epidemiologia che all'economia sanitaria, il dibattito che ne è scaturito è stato estremamente interessante e utile per proseguire nel lavoro applicato al contesto italiano. I principali contenuti del seminario saranno pubblicati in un articolo di sintesi che sarà a breve presentato a *Lancet Oncology* (Francisci S, et al. *Combining Epidemiology and Health Economics for cancer burden evaluation: a methodological overview*), mentre una monografia di più ampio respiro, con approfondimenti sui principali temi trattati e discussi nel corso del seminario, verrà pubblicata sul *Journal of National Cancer Institute*. Tra i diversi approcci metodologici descritti e discussi nel seminario e utilizzati nei diversi contesti, quello scelto per lo studio italiano si basa sulla individuazione dei profili terapeutici dei pazienti oncologici a partire dai dati dei Registri tumori collegati ad altre fonti di natura amministrativa. Queste ultime forniscono il tipo di prestazione/trattamento erogato dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) sul territorio e ricevuto dai pazienti, corredato del relativo costo (ovverosia il rimborso che la struttura ospedaliera riceve, codificato in base al sistema *Diagnosis Related Group*, DRG). Si è quindi pensato di condurre uno studio-pilota su due aree coperte dalla registrazione dei tumori: l'area del Registro del Veneto, che corrisponde a circa metà del territorio regionale, e l'area del Registro toscano che corrisponde alle due province di Firenze e Prato. Allo sviluppo della metodologia e al suo adattamento al contesto italiano hanno contribuito assieme all'Istituto Superiore di Sanità anche l'IRRPS-CNR e l'Università degli Studi di Roma, Tor Vergata.

Ai due Registri è stato richiesto lo sforzo di raccogliere, accanto alle informazioni su base individuale normalmente riportate, di natura demografica (età, sesso) e di tipo diagnostico e clinico (anno di diagnosi, anno di fine follow-up, stato in vita, sede tumorale, morfologia del tumore, tipo di accertamento diagnostico, stadio alla diagnosi), anche quelle relative agli accertamenti e ai trattamenti ricevuti, corredati dal codice DRG corrispondente. Queste ultime informazioni provengono dalle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), che vengono raccolte in modo esaustivo su scala nazionale. Le schede e i corrispondenti DRG sono stati tutti verificati per stabilire la loro pertinenza rispetto alla patologia tumorale considerata (nello specifico del progetto-pilota la sede trattata è stata il tumore del colon retto). In altre parole ricoveri e codici DRG riferiti a patologie concomitanti non legate al tumore indagato sono stati esclusi dall'analisi. Le coorti dei pazienti diagnosticati con tumore del colon retto nel periodo 2000-2001 e seguite fino al 31 dicembre del 2006 nelle aree dei due Registri sono descritte in Tabella 1.

Lo sfruttamento congiunto di fonti di sorveglianza, come i Registri tumori su base di popolazione, e di fonti di natura amministrativa, ha consentito la ricostruzione su base individuale di percorsi di malattia e del corrispondente profilo di costo, secondo uno schema a tre fasi (5). Una fase iniziale in cui il paziente viene principalmente sottoposto ad accertamenti di tipo diagnostico e ad intervento chirurgico laddove necessario, una fase continua in cui i pazienti sopravvissuti alla prima fase possono proseguire trattamenti di tipo radioterapico, chemioterapico o semplicemente essere sottoposti ad accertamenti periodici di monitoraggio, seguita, per coloro che muoiono dello specifico tumore, da una fase finale in cui vengono messi in atto trattamenti palliativi e terapie del dolore. Lo schema a tre fasi è quello più usato in questi tipi di analisi, in alcuni casi le fasi iniziale e finale vengono ulteriormente scomposte in due in quanto si individuano delle specificità: dei primissimi mesi dalla diagnosi, rispetto al seguito della fase iniziale, e degli ultimissimi mesi prima del decesso, rispetto alla fase finale.

Tabella 1. Descrizione della coorte dei casi diagnosticati con tumore coloretale nelle aree dei due registri del Veneto e della Toscana nel periodo 2000-2001, con follow-up al 31/12/2006

Soggetti		Toscana (N. 2060)		Veneto (N. 607)	
		N.	%	N.	%
Età	25-69	916	44,5	294	48,4
	70-79	694	33,7	207	34,1
	80-99	450	21,8	106	17,5
Stadio TNM	I	262	12,7	106	17,5
	II	556	27,0	118	19,4
	III	537	26,1	162	26,7
	IV	397	19,3	135	22,2
	missing	308	15,0	86	14,2
Sopravvivenza relativa*		%	95% CI	%	95% CI
	2 anni	72,0	69,7-74,1	77,0	72,9-80,6
	5 anni	60,1	57,4-62,7	65,8	60,8-70,3
	7 anni	57,6	54,6-60,4	61,1	55,5-66,1

* L'indicatore sopravvivenza relativa si ottiene rapportando la sopravvivenza osservata nei pazienti con patologia tumorale, alla sopravvivenza attesa in individui che appartengano alla stessa popolazione dei pazienti e abbiano le medesime caratteristiche in termini di composizione per età e per genere nell'anno di calendario considerato. I dati sulla sopravvivenza attesa sono normalmente disponibili tra le statistiche ufficiali.

Qualunque sia lo schema, a tre o cinque fasi, la definizione della durata di ciascuna fase è solitamente fatta a priori e quindi rigida, in alcuni studi si accenna alla possibilità di una individuazione delle fasi più flessibile, potenzialmente diversa caso per caso. Per lo studio italiano abbiamo adottato lo schema a tre fasi, con un'iniziale di 12 mesi a partire dalla diagnosi, una finale costituita dai 12 mesi che precedono il decesso, e una continua, di durata variabile, che riguarda il periodo residuo di sopravvivenza. Per coloro che guariscono dalla malattia la fase finale non esiste, mentre la fase continua prosegue nel tempo. Il percorso di malattia così schematizzato è stato verificato sui dati dei due Registri che hanno partecipato allo studio ed ha permesso di ricostruire il classico profilo a U dei costi nel tempo (6), con un ammontare di risorse investite nella cura dei pazienti oncologici

che risulta particolarmente elevato nelle fasi iniziale e finale e una spesa media mensile contenuta nella fase continua (Figura 1).

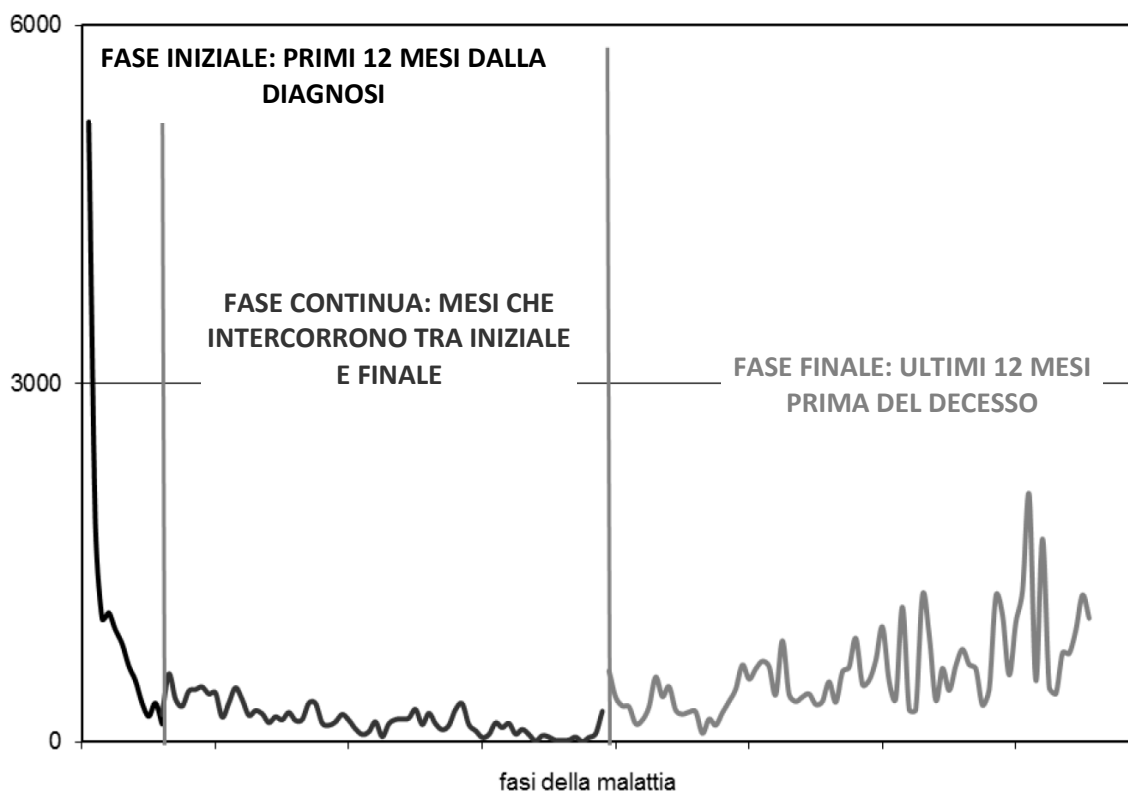


Figura 1. Andamento del costo medio dei pazienti con diagnosi di tumore coloretale nei registri del Veneto e della Toscana nelle diverse fasi della malattia (iniziale, continua, finale)

Il profilo di costo è influenzato da variabili che determinano le scelte terapeutiche e la loro distribuzione lungo la vita del paziente, in particolare si osserva che lo stadio alla diagnosi è direttamente correlato con i costi, come illustrato in Figura 2, e che questo andamento è confermato per tutte le fasce di età, particolarmente per quelle più giovani.

La diagnosi precoce quindi, non soltanto garantisce ai pazienti una sopravvivenza più lunga, con una qualità di vita migliore, ma permette anche una più efficiente allocazione delle risorse economiche da destinare all'oncologia.

Occorre sottolineare che i costi analizzati si riferiscono ai rimborsi richiesti dalle strutture ospedaliere pubbliche a fronte di prestazioni erogate ai pazienti oncologici. Si tratta quindi di soli costi diretti sostenuti in ambito pubblico, che non esauriscono il complesso delle spese affrontate dal paziente né la sequela di disagi affrontati a livello personale e familiare. Attualmente il progetto pilota è in fase finale di analisi e di pubblicazione dei risultati.

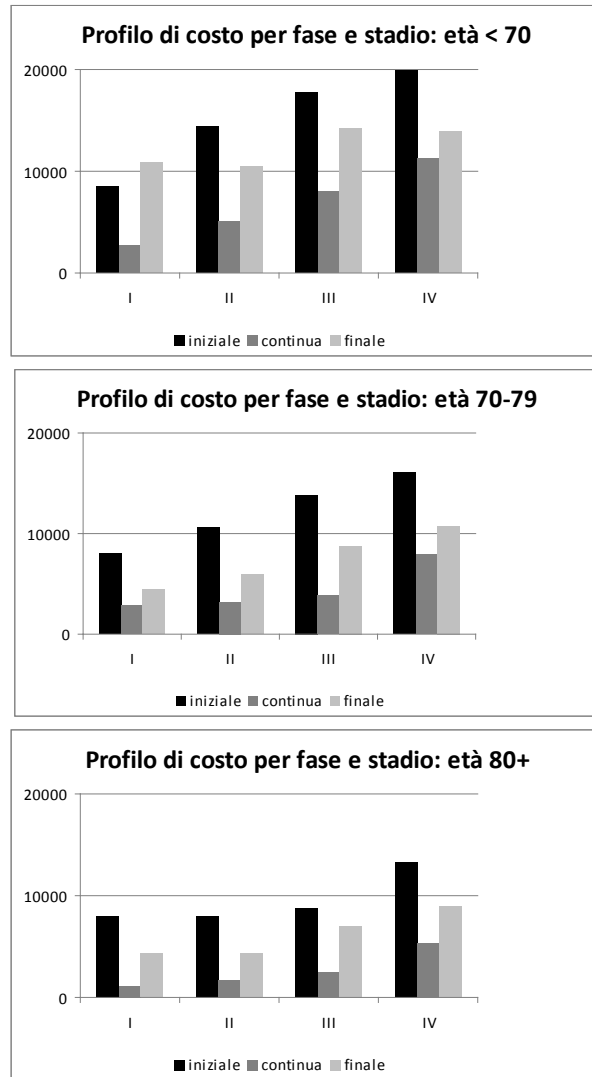


Figura 2. Profilo di costo medio per paziente con diagnosi di tumore coloretale nei registri del Veneto e della Toscana nelle diverse fasi della malattia (iniziale, continua, finale), nelle diverse fasce di età (<70, 70-79, 80+) e nei diversi stadi alla diagnosi (I, II, III, IV)

Conclusioni e prospettive future

L'esperienza fatta con lo studio pilota ha permesso dal punto di vista metodologico di mettere a punto uno strumento di analisi dei bisogni sanitari dei pazienti oncologici e del carico economico che il sistema sanitario pubblico deve affrontare per soddisfarli. I principali risultati ottenuti sono stati presentati nell'ambito del congresso dell'Associazione Italiana dei Registri tumori che si è tenuto a Palermo il 9-11 maggio 2011 ed hanno riscosso un certo interesse da parte di altri Registri italiani che potrebbero replicare l'esperienza nell'area di loro pertinenza ed essere di supporto alle Regioni non solo attraverso la loro attività di sorveglianza nel continuo,

ma anche fornendo indicazioni utili ai fini di una corretta pianificazione delle risorse da allocare all'oncologia.

La valutazione dei costi diretti dei pazienti oncologici richiede l'integrazione di diverse banche dati, alcune delle quali, come la farmaceutica, stanno assumendo un peso crescente sia per l'elevato costo del singolo farmaco, sia per la domanda crescente da parte di una popolazione che sopravvive più a lungo e che quindi sempre più frequentemente convive per anni con patologie complesse come i tumori.

Occorrono alle Regioni strumenti adeguati di previsione del costo complessivo per singola patologia e della sua articolazione in capitoli di spesa (per la diagnostica, per i trattamenti chirurgici e terapeutici di tipo ospedaliero, per la degenza, per i farmaci e così via). La conoscenza dei profili terapeutici e di costo dei pazienti oncologici risponde proprio a questa esigenza conoscitiva della struttura della domanda e dei costi dei servizi sanitari per le neoplasie.

Diverse sono le linee di sviluppo previste per il futuro e si possono suddividere in due categorie: avanzamenti di natura metodologica ed estensione dello stesso tipo di analisi ad altre sedi tumorali e aree territoriali anche al fine di effettuare confronti geografici.

Per quanto riguarda la prima linea di sviluppo, un avanzamento particolarmente interessante deriverebbe dall'elaborazione di proiezioni, dei casi prevalenti e dei corrispettivi costi, nelle varie fasi di malattia, secondo diversi scenari. Ogni scenario dovrebbe essere caratterizzato sia dal punto di vista epidemiologico, ad esempio un aumento dei casi incidenti dovuto ad una modificazione attesa nei fattori di rischio o nella struttura demografica della popolazione, sia dal punto di vista delle politiche di intervento di prevenzione e di cura, ad esempio nel caso dell'estensione di programmi di screening sul territorio o dell'introduzione di farmaci biologici.

Le proiezioni del carico sanitario a breve e medio termine, tenuto conto dello specifico scenario epidemiologico e di sanità pubblica, potrebbe essere un utile strumento nelle mani di chi deve pianificare le politiche sanitarie e allocare opportunamente le risorse economiche necessarie per realizzarle.

Un altro avanzamento metodologico utile ai fini della generalizzazione del metodo a sedi tumorali diverse e a contesti territoriali differenti, è quello di rendere flessibile la definizione della numerosità e della durata delle fasi di malattia, prevedendo la possibilità di stimarle con una regressione di tipo *Joinpoint* sui profili di costo osservati.

Per quanto riguarda l'estensione dell'applicazione e i confronti internazionali è già in corso, anche se in fase iniziale, un confronto con i Registri del SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*), Stati Uniti, sui percorsi diagnostico-terapeutici dei pazienti affetti da tumore del colon-retto, con l'obiettivo di riscontrare se vi sono delle differenze nel modo di affrontare la malattia, dal punto di vista dei tempi e delle modalità con cui gli accertamenti diagnostici e gli interventi terapeutici vengono somministrati ai pazienti.

Inoltre è in corso di valutazione una proposta per uno studio italiano sui tumori della mammella nelle donne e del polmone, analogo al progetto pilota, nelle stesse aree dei Registri del Veneto e della Toscana.

Bibliografia

1. Dal Maso L, Guzzinati S, De Angelis R. La prevalenza dei tumori in Italia. Persone che convivono con un tumore, lungo sopravvissuti e guariti. Rapporto AIRTUM, *Epidemiologia & Prevenzione* 2010;34(5-6) S. 2.
2. Yabroff R, Mariotto A, Feuer E.J, Brown ML. Projections of the costs associated with colorectal cancer care in the United States. *Health Economics* 2008;17:947-59.

3. Yabroff KR, Lamont EB, Mariotto A, Warren JL, Topor M, Meekins A, Brown ML. Cost of Care for Elderly Cancer Patients in the United States. *Journal of the National Cancer Institute* 2008;100(9):630-41.
4. Russo A, Bisanti L. Rapporto sui tumori a Milano-2007. Edizioni Zadig, Milano 2008.
5. Mariotto A, Yabroff R, Feuer EJ, De Angelis R, Brown ML. Projecting the number of patients with colorectal cancer by phases of care in the US: 2000-2020. *Cancer Causes Control* 2006;17:1215-26.
6. Brown ML, Riley GF, Schussler N, Etzioni R. Estimating Health Care Costs Related to Cancer Treatment From SEER-Medicare Data. *Medical Care* 2002;40(8):IV104-IV117.