

# I tumori femminili e il ruolo della ricerca oncologica



## Adriana Albini

Direttore Infrastruttura Ricerca e Qualità  
IRCCS "Tecnologie Avanzate e Modelli  
Assistenziali in Oncologia"  
Arcispedale S. Maria Nuova  
Reggio Emilia

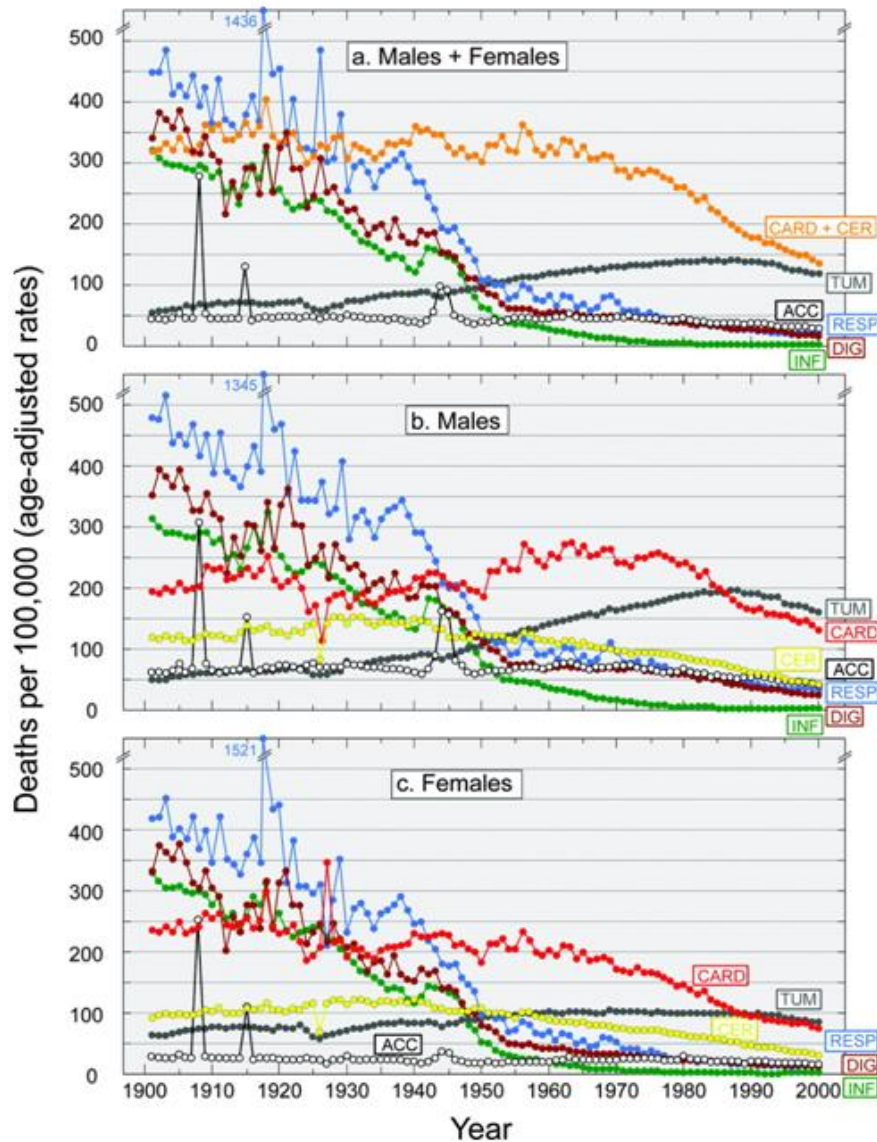
Responsabile Ricerca Oncologica  
Polo Scientifico e Tecnologico  
Fondazione MultiMedica Onlus  
Milano



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia  
Arcispedale S. Maria Nuova

# La rivoluzione epidemiologica del 2° millennio

## Cause di mortalità in Italia dal 1901 al 2000

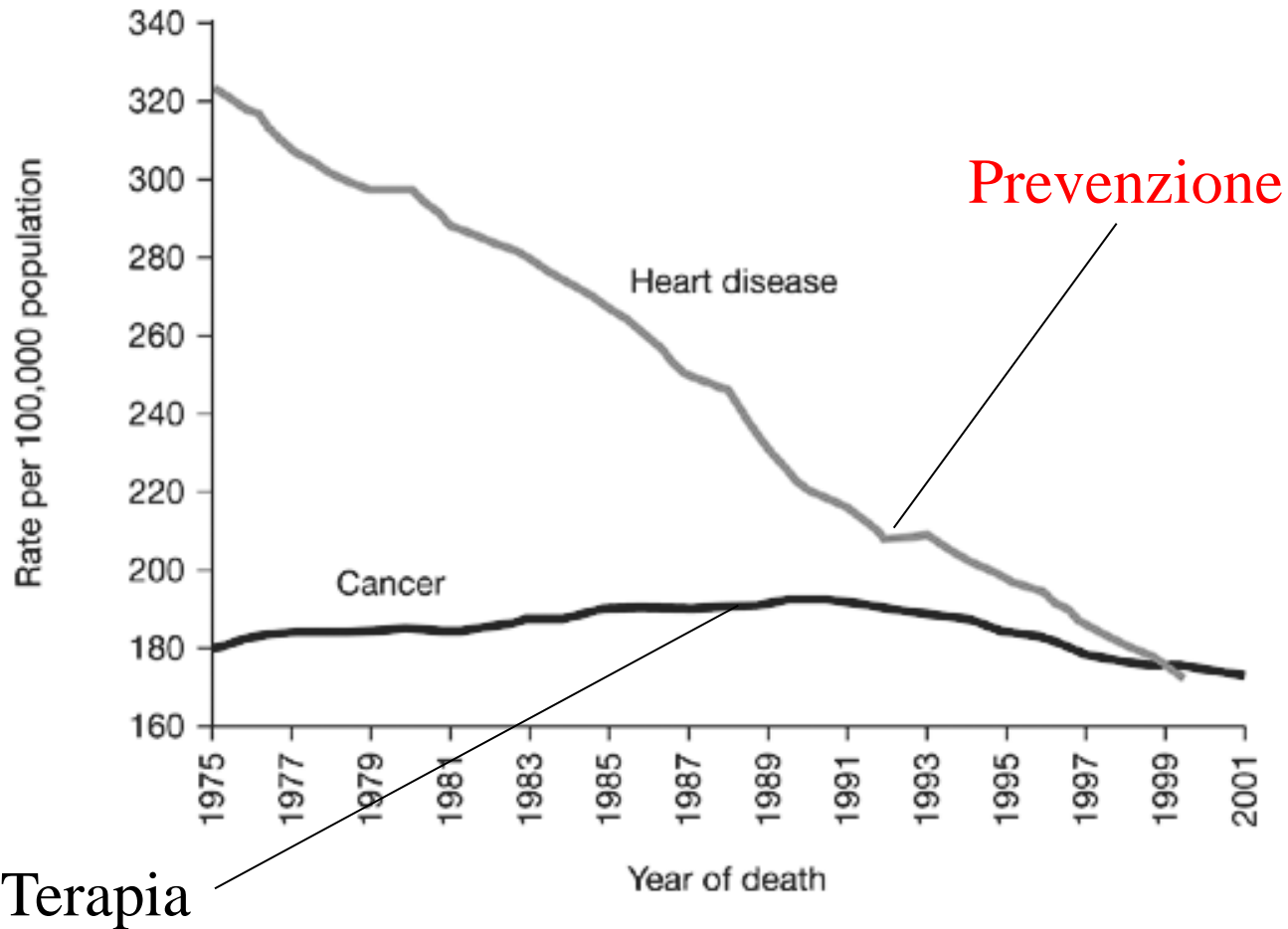


*Dagli inizi del 1900 ad oggi l'aspettativa di vita alla nascita è quasi raddoppiata*

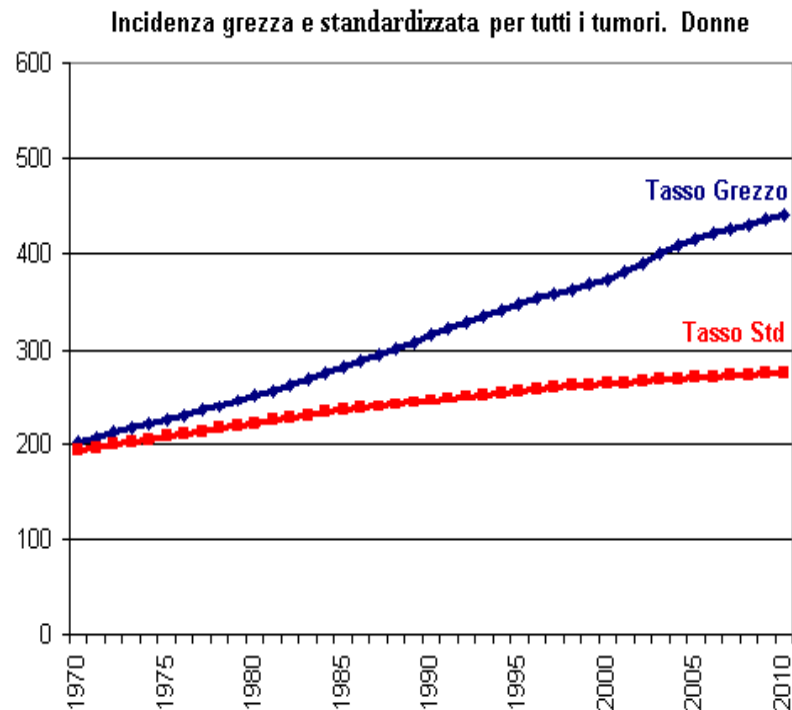
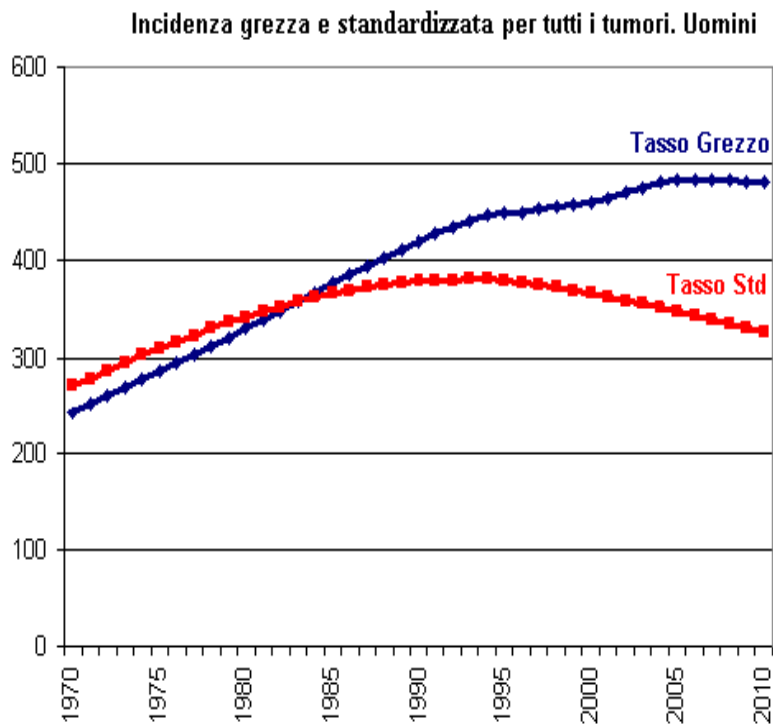
**Tasso di mortalità in Italia dal 1901 al 2000 e principali cause:**

Le malattie riportate includono malattie infettive e parassitarie (INF), tumori maligni (TUM), Malattie cardiovascolari (CARD), malattie cerebrovascolari (CER), malattie respiratorie, inclusa l'influenza (RESP), malattie dell'apparato digerente (DIG) e accidenti (ACC).

# Cura verso Prevenzione



# Tendenza dell'incidenza per l'insieme dei tumori in Italia dal 1970 al 2010



Il tasso standardizzato (Std) è una misura fittizia, ma molto utile perché esprime l'incidenza assumendo che la popolazione abbia sempre la stessa età; il tasso grezzo invece è la misura reale: essa mostra che l'incidenza è in aumento soprattutto perché la popolazione italiana invecchia

*Tassi per 100.000. Età 0-84. Standard Europeo*

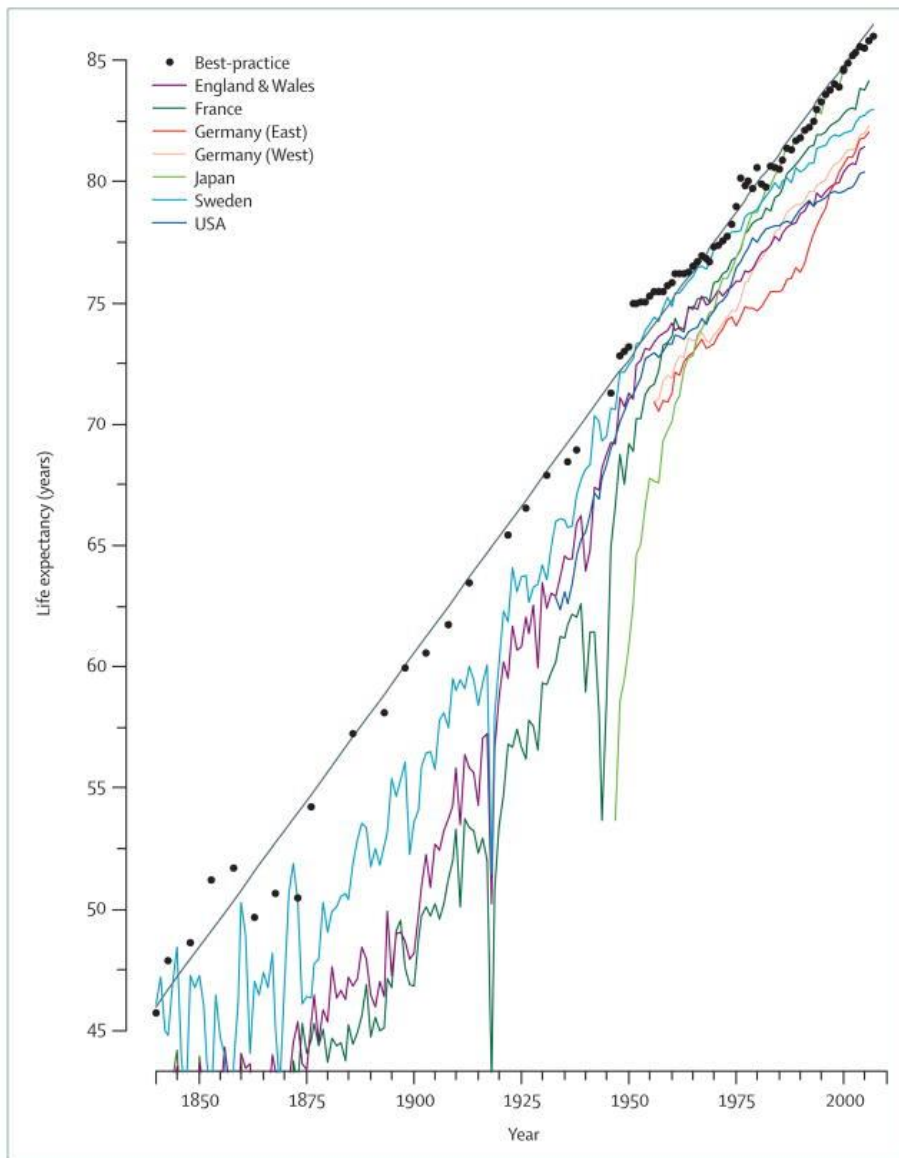
# Mortalità per Tumore in fasce di età: Uomini e Donne a confronto

---

Tabella: Tassi di Mortalità per anno per Tumore -  
riferiti a 10.000 persone in tutta Italia

<b>FASCE ETA'</b>	<b>UOMINI</b>	<b>DONNE</b>
Fino 30 anni	0.58	0.48
30-40 anni	1.68	1.98
40-50 anni	6.85	6.99
50-60 anni	27.31	17.92
60-70 anni	75.38	36.74
70-80 anni	167.35	74.66
80 e oltre	282.19	142.19
<b>Tasso std</b>	<b>28.18</b>	<b>19.58</b>

# L'aspettativa di vita si sta allungando in modo lineare nella maggior parte dei paesi industrializzati

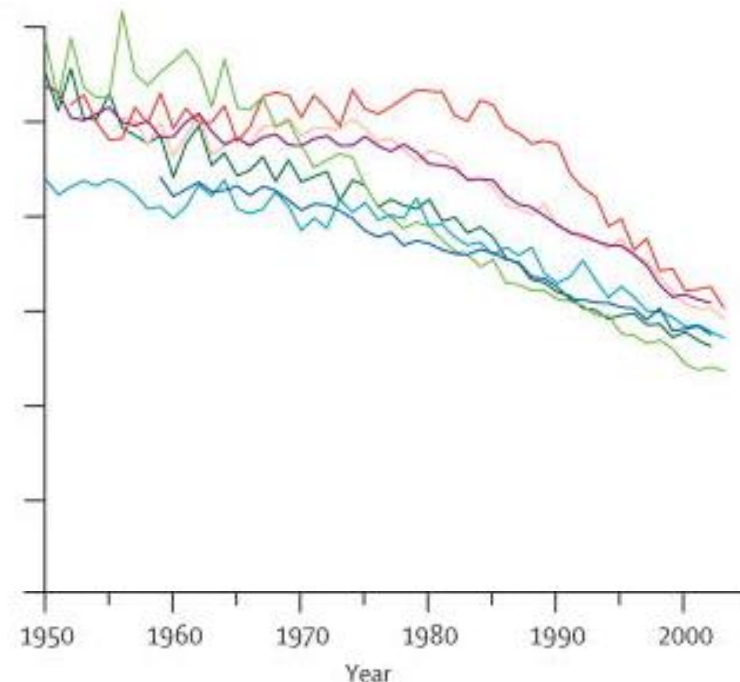
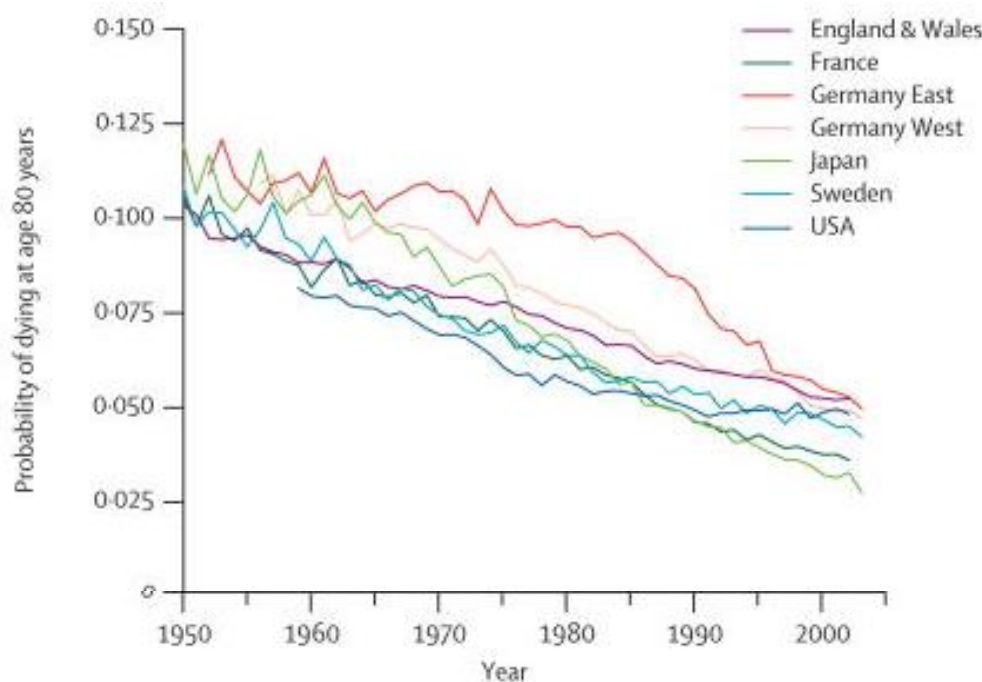


Si vive di più

Rispetto a 50 anni fa, si è ridotto il numero di uomini e donne che muoiono a **80 anni**



**Si muore di meno**



## Aspettativa di vita: **Confronto Uomo-Donna**

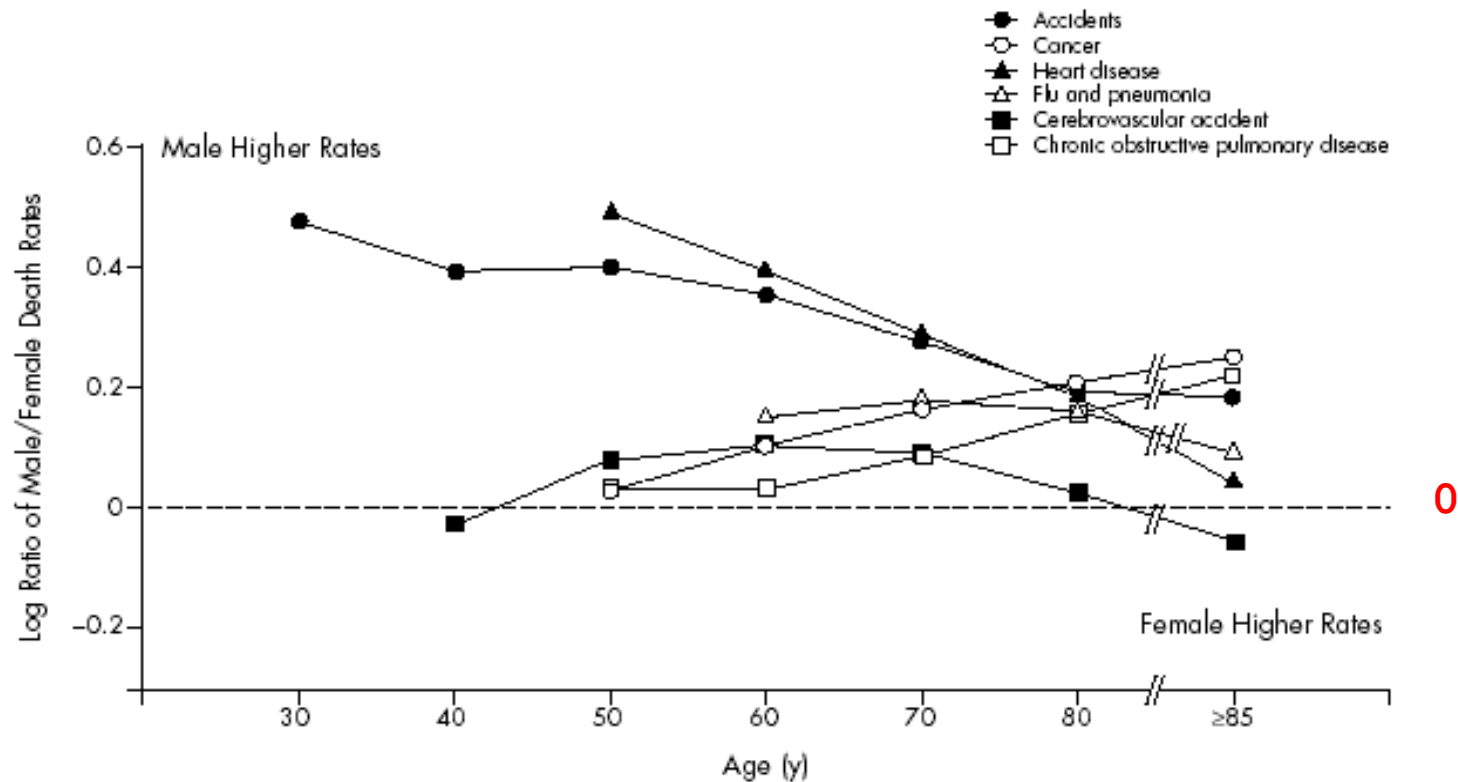


**Le donne vivono più a lungo rispetto agli uomini anche  
In paesi in cui un tempo non accadeva.**

**Le donne hanno vissuto più a lungo degli uomini in ogni paese  
e in ogni periodo storico analizzato.**

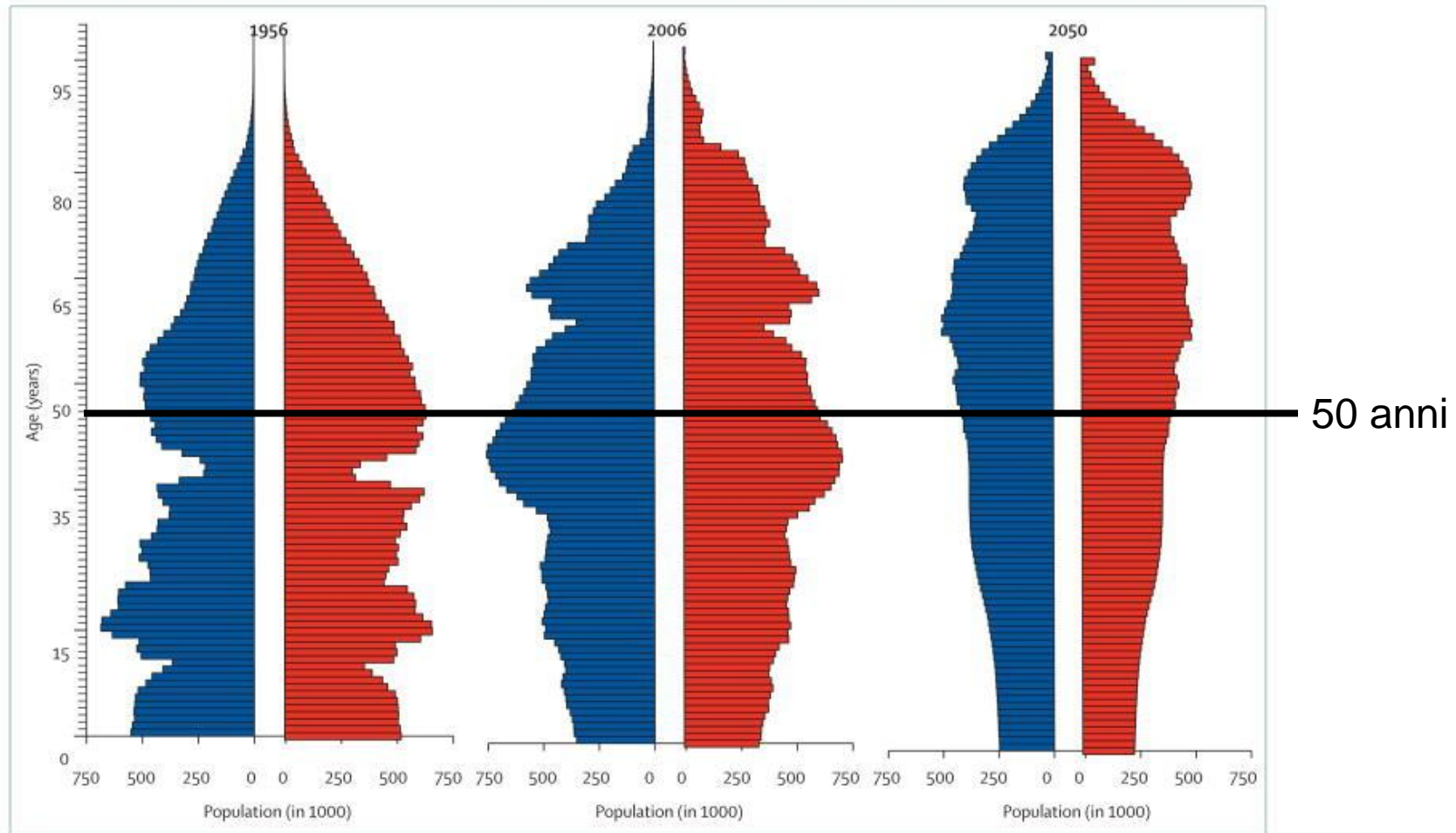


## Percentuale di mortalità: **Confronto Uomo-Donna**



**A tutte le età e per varie cause le donne hanno un tasso di mortalità inferiore rispetto agli uomini**

L'aspettativa di vita aumenta e dunque cresce la fascia di popolazione anziana. In particolare, vivono mediamente più a lungo le **Donne** rispetto agli **Uomini**.



# La Repubblica

## Gli italiani i più longevi d'Europa

Classifica di Lancet. E gli esperti confermano: "Qui si vive meglio"

(segue dalla prima pagina)

ELENA DUSI

ANCHE se le donne sono leggermente sopravanzate dalle francesi (85,4 anni contro i nostri 85,3), nel complesso si conferma che il nostro è il paese dove i giorni sono più lunghi.

Lo studio europeo che esce oggi sulla rivista medica *The Lancet* si sofferma sulle ragioni di questo primato. E lo fa in un momento che sembra studiato apposta per farci riflettere. Tra i 25 paesi europei, infatti, si vive più a lungo e si invecchia con meno acciacchi laddove il livello di istruzione è più elevato, il sistema sanitario pubblico è meglio finanziato e le politiche a favore degli anziani sono più supportate da fondi. La

correlazione fra ricchezza, educazione e durata della vita è molto stretta, sottolinea la curatrice dello studio, Carol Jagger dell'università inglese di Leicester. E nell'Europa a 25 il nucleo centra-

**Livello di istruzione elevato, buon sistema sanitario e aiuti agli anziani**

le dei quindici offre panorami nettamente migliori rispetto ai dieci paesi arrivati dopo con economie più traballanti.

Per Antonio Golini, che insegna Demografia alla Sapienza ed è membro dell'Accademia dei

### Aspettativa di vita in Europa



Lincei, il primato italiano ha cause note come dieta, un sistema sanitario che funziona bene nonostante qualche scandalo e una generale condizione di salute che si trasmette per via genetica di padre in figlio. «Siamo abituati ad accentuare i lati negativi della nostra condizione, ma in Italia godiamo di un buon sistema di vita e abbiamo il vantaggio di non avere grandi metropoli. Nelle città medie e piccole che caratterizzano il nostro paesaggio la qualità dell'esistenza è molto migliore».

L'idillio fra *The Lancet* e l'Italia dura però solo un capitolo. In un paese che invecchia (così come tutto il continente) e ha un pil privo di grinta non esiste altra soluzione — sostengono la Jagger e i suoi ricercatori — che mettere in atto una raccomandazione avan-

zata dal Consiglio Europeo: portare al 50 per cento il livello di occupazione dei lavoratori con più di 55 anni e far slittare gradualmente l'età pensionabile verso i 70 anni. «È ovvio che la fase di at-

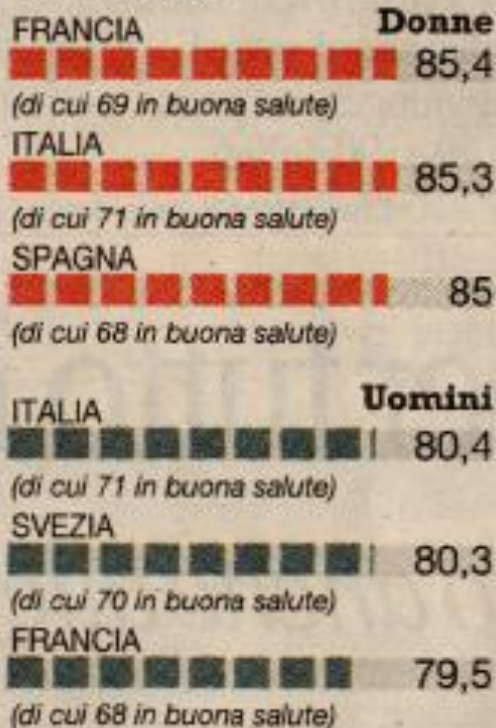
**Con il nostro pil si pone il problema delle pensioni e dovremo lavorare fino a 70 anni**

tività di un individuo debba andare di pari passo con l'allungamento della sua vita» dice Golini. Anche perché l'indice della salute — che indica l'età media in cui si presentano i primi acciacchi invalidanti — oltrepassa in Italia

l'asticella dei 70 anni.

Per ogni anno che passa, al giorno d'oggi, la nostra aspettativa di vita aumenta di almeno tre mesi. «È come se ogni anno durasse per noi quindici mesi» spiega Golini. «Dodici ci sono dati subito, gli altri tre vengono in un certo senso depositati in banca: ne usufruiremo sotto forma di allungamento della vecchiaia. Ma non è giusto che a pagarne i costi siano solo i giovani e i lavoratori attivi in genere. Anche perché negli ultimi quindici anni l'Europa è cresciuta a un ritmo mediamente doppio rispetto all'Italia, mentre India e Cina ci hanno sopravanzato di circa dieci volte. La strada persa si recupera soltanto lavorando di più, non solo nel corso della settimana ma anche in quello della vita». Sembra sia il modo migliore per arrivare a cent'anni.

### Aspettativa di vita in Europa





## N° di nuovi Casi annui di tumore attuale e futuro

Sede	2011	2020	2030
VADS	9.042	10.804	11.996
Stomaco	13.695	18.648	21.367
Colon-retto	49.720	55.815	63.573
Fegato	12.695	14.443	16.559
Pancreas	10.788	12.180	13.928
Polmone	37.755	44.861	51.451
Cute melanomi	12.865	12.275	13.245
Cute non melanomi	57.586	65.642	74.577
Mammella	44.701	48.984	51.668
Utero corpo	7.465	8.207	8.985
Ovaio	4.770	5.339	5.756
Prostata	42.234	43.090	50.691
Rene vie urinarie*	11.226	12.622	14.134
Vescica**	24.472	30.311	34.906
Tiroide	12.084	9.092	9.144
Linfoma non Hodgkin	12.142	13.423	14.841
Tutti i tumori esclusi epitelomi della cute	416.486	465.003	522.861

**TABELLA 6.** Numero di nuovi casi tumorali, totale e per alcune delle principali sedi, stimati nel 2011 e, considerando l'incidenza costante nel tempo, nel 2020 e nel 2030. Popolazione italiana residente da previsioni ISTAT (ipotesi centrale – [www.demo.istat.it](http://www.demo.istat.it)).

\*comprende rene, pelvi e uretere.

\*\*comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

## Primi cinque tumori in termine di proporzione sui tumori totali per genere ed età

Rango	Maschi			Femmine		
	anni 0-49	anni 50-69	anni 70+	anni 0-49	anni 50-69	anni 70+
1°	Testicolo (11%)	Prostata (22%)	Prostata (21%)	Mammella (40%)	Mammella (35%)	Mammella (20%)
2°	Melanoma (10%)	Colonretto (15%)	Polmone (17%)	Tiroide (13%)	Colonretto (13%)	Colonretto (17%)
3°	Colon-retto (8%)	Polmone (14%)	Colon-retto (15%)	Melanoma (8%)	Corpo dell'utero (7%)	Polmone (7%)
4°	Linfoma non Hodgkin (8%)	Vescica* (10%)	Vescica* (11%)	Cervice uterina (6%)	Polmone (6%)	Stomaco (6%)
5°	Tiroide (6%)	VADS (5%)	Stomaco (6%)	Colon-retto (5%)	Tiroide (4%)	Pancreas (5%)

**TABELLA 7.** Primi cinque tumori in termini di frequenza e proporzione sul totale dei tumori incidenti (escluso epitelomi della cute) per sesso e fascia di età. VADS = Vie aerodigestive superiori. POOL Airtum 2005-2007.

\* comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.



## Prime cinque cause di morte per tumore in termine di proporzione sui tumori totali per genere ed età

Rango	Maschi			Femmine		
	anni 0-49	anni 50-69	anni 70+	anni 0-49	anni 50-69	anni 70+
1°	Polmone (17%)	Polmone (31%)	Polmone (27%)	Mammella femminile (30%)	Mammella femminile (21%)	Mammella femminile (13%)
2°	Encefalo (11%)	Colon retto (11%)	Colon retto (11%)	Polmone (10%)	Polmone (14%)	Colon retto (13%)
3°	Colon retto (8%)	Fegato (7%)	Prostata (11%)	Colon retto (7%)	Colon retto (10%)	Polmone (10%)
4°	VADS (7%)	Stomaco (7%)	Stomaco (7%)	Encefalo (7%)	Pancreas (7%)	Pancreas (8%)
5°	Leucemie (6%)	Pancreas (7%)	Fegato (6%)	Leucemie (5%)	Ovaio (7%)	Stomaco (8%)

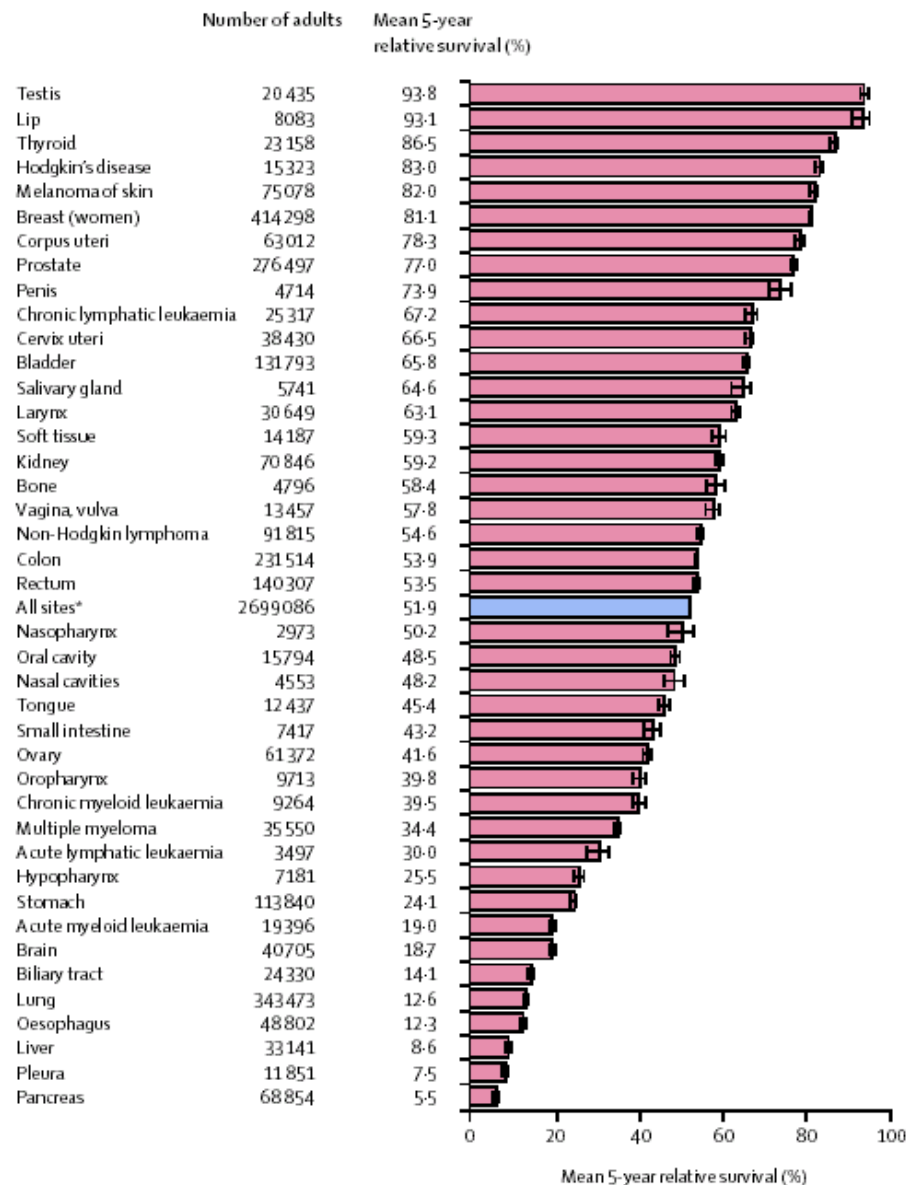
**TABELLA 4.** Primi cinque cause di morte oncologica e proporzione sul totale dei decessi per tumore per sesso e fascia di età. VADS = vie aerodigestive superiori. POOL Airtum 2005-2007.

Sede tumorale	Probabilità di sopravvivere 5 anni	Probabilità di sopravvivere altri 5 anni essendo sopravvissuto il primo anno dalla diagnosi	Probabilità di sopravvivere altri 5 anni essendo sopravvissuto i primi 3 anni dalla diagnosi	Probabilità di sopravvivere altri 5 anni essendo sopravvissuto i primi 5 anni dalla diagnosi
Tutte le sedi uomini	44	64	80	86
Tutte le sedi donne	59	74	85	89
Stomaco	30	55	79	88
Colon retto	56	69	84	92
Fegato	9	20	37	48
Pancreas	5	22	65	80
Polmone	12	28	59	72
Cute, melanomi	83	85	91	94
Mammella	84	84	87	89
Vescica*	71	79	88	90
Utero corpo	78	84	92	96
Prostata	76	79	82	83
Testicolo	94	97	99	100
Linfoma di Hodgkin	82	87	92	94
Linfomi non Hodgkin	58	73	81	85
Leucemie	42	60	69	73

**TABELLA 9.** Probabilità di sopravvivere 5 anni dal momento della diagnosi, dopo un anno, dopo tre anni e dopo 5 anni, per il totale dei tumori e per alcune sedi principali. Modificata da Crocetti E, AIRTUM WG. La prospettiva di sopravvivenza cambia nel tempo. *Epidemiol Prev* 2008; 32(3): 136.

\*comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

## Sopravvivenza media Europea relativa a 5-anni per tipo di tumore (Uomini e Donne)



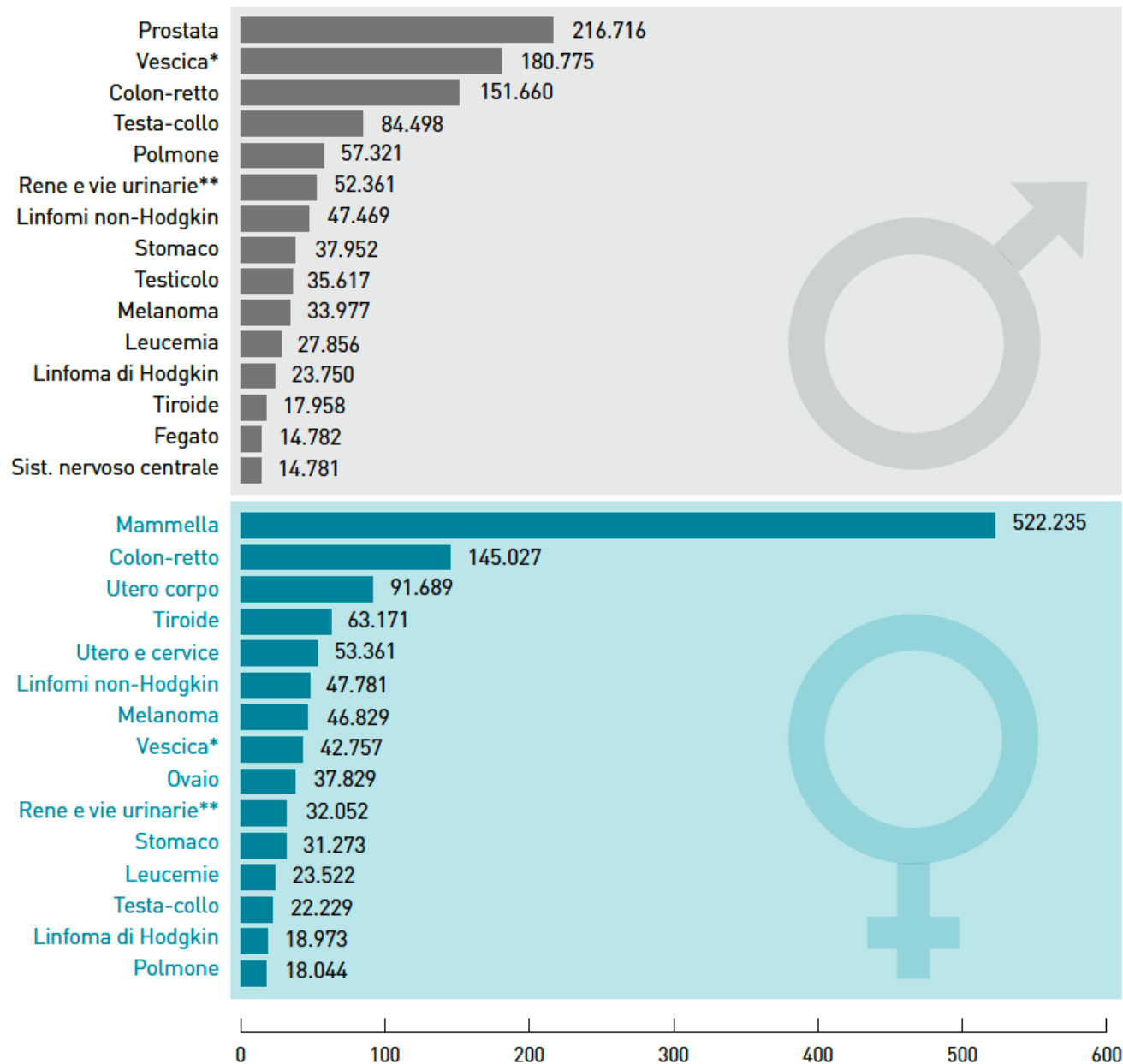
Fonte: The Lancet Oncology 2007, 23 Aug  
Berrino Franco et al.

*“Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO CARE-4 study”*





**Prevalenza:  
Numero di  
persone che  
vivono con  
tumore  
per genere e  
patologia**

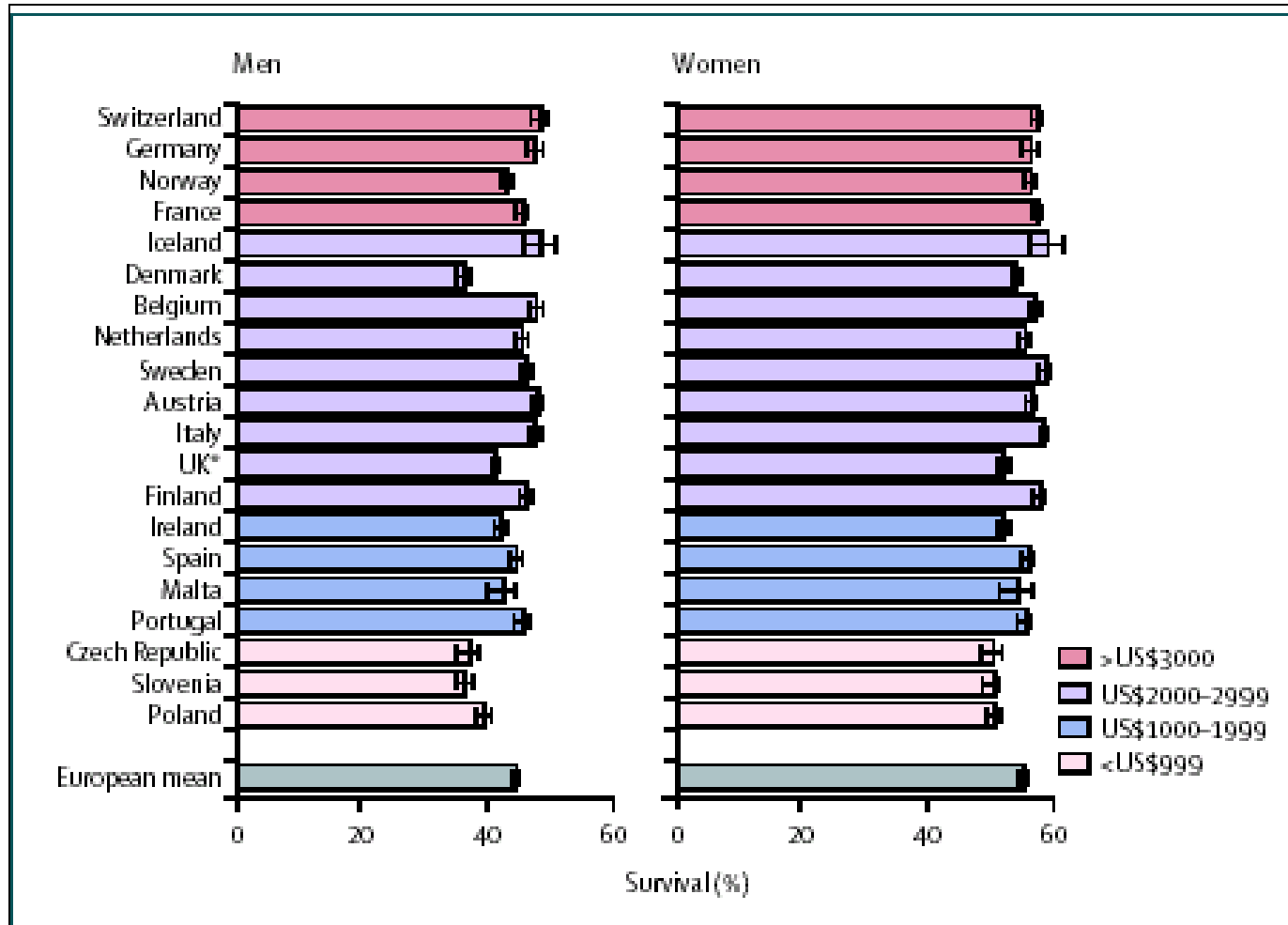


**FIGURA 6.** Numero stimato di casi prevalenti in Italia per sesso. Prime 15 sedi per frequenza.

\* comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

\*\* comprende rene, pelvi e uretere.

# Sopravvivenza media relativa a 5-anni per tipo di tumore - Uomini e Donne - in diversi Paesi Europei



Fonte: The Lancet Oncology 2007, 23 Aug Berrino Franco et al.  
*"Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO CARE-4 study"*

# Epidemiologia: Fumo, Abitudini alimentari e agenti infettivi contribuiscono alle differenze geografiche di mortalità

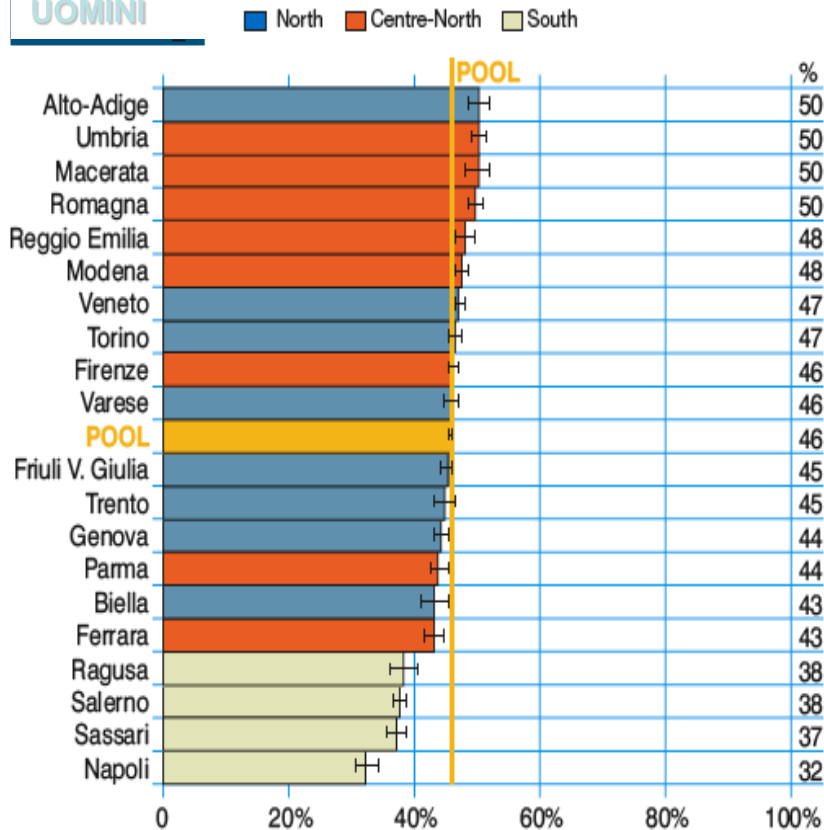
MORTALITY (per 100.000 habitants) for diverse cancers in different countries (American Cancer Society)

	Italy	Germany	Denmark	UK	USA	Japan	China	Uganda
<b>Total</b>								
Men	170,9	161.8	179.2	162.3	152.6	154.3	159.8	123.6
Women	95,2	110.4	104.1	122.7	119.9	82.2	86.7	118.5
<b>Lung and Bronchial</b>								
Men	50,1	42.4	45.2	42.9	48.7	32.4	36.7	3.3
Women	8,5	10.8	27.8	21.1	26.8	9.6	16.3	2.1
<b>Colon &amp; rectal</b>								
Men	16,5	19.5	23.3	17.5	15.2	17.3	7.9	7.0
Women	10,9	15.7	19.2	12.4	11.6	11.1	5.3	6.2
<b>Breast</b>	18,9	21.6	27.8	24.3	19.0	8.3	5.5	13.4
<b>Prostate</b>	12,2	15.8	22.6	17.9	15.8	5.7	1.0	32.5
<b>Stomach</b>								
Men	12,6	10.3	5.4	8.7	4.8	28.7	32.7	6.6
Women	6,5	6.4	3.3	4.0	2.2	12.7	15.1	5.2
<b>Oesophagus</b>								
Men	3,4	5.0	7.0	9.0	5.1	7.5	21.6	12.5
Women	0,7	1.0	1.9	4.1	1.2	1.1	9.6	11.3
<b>Cervix/Uterine</b>	2,2	3.8	5.0	3.1	2.3	2.8	3.8	29.2
<b>Liver</b>								
Men	12,6	4.9	3.4	2.8	4.4	21.0	35.3	6.1
Women	4,8	2.1	2.3	1.5	2.0	6.7	13.1	5.0

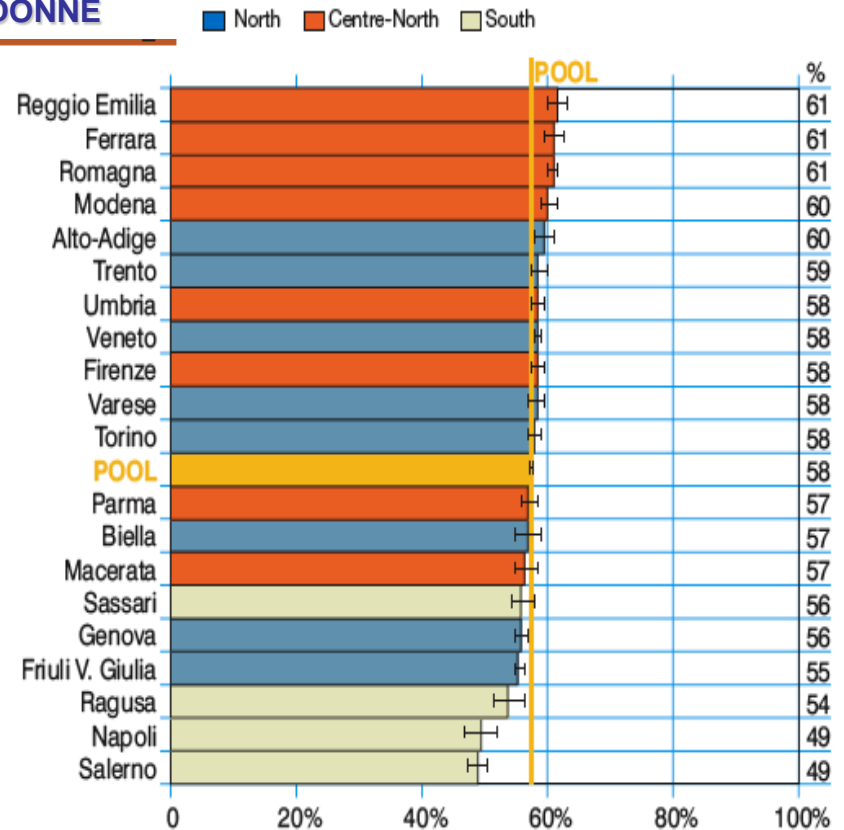
Table compiled from data published in the year 2006  
 (Font: **American Cancer Society Web Site:**  
<http://www.cancer.org/docroot/home/index.asp>).

# La sopravvivenza dalla diagnosi di tumore non è uguale in tutta Italia: in alcune città si sopravvive più a lungo

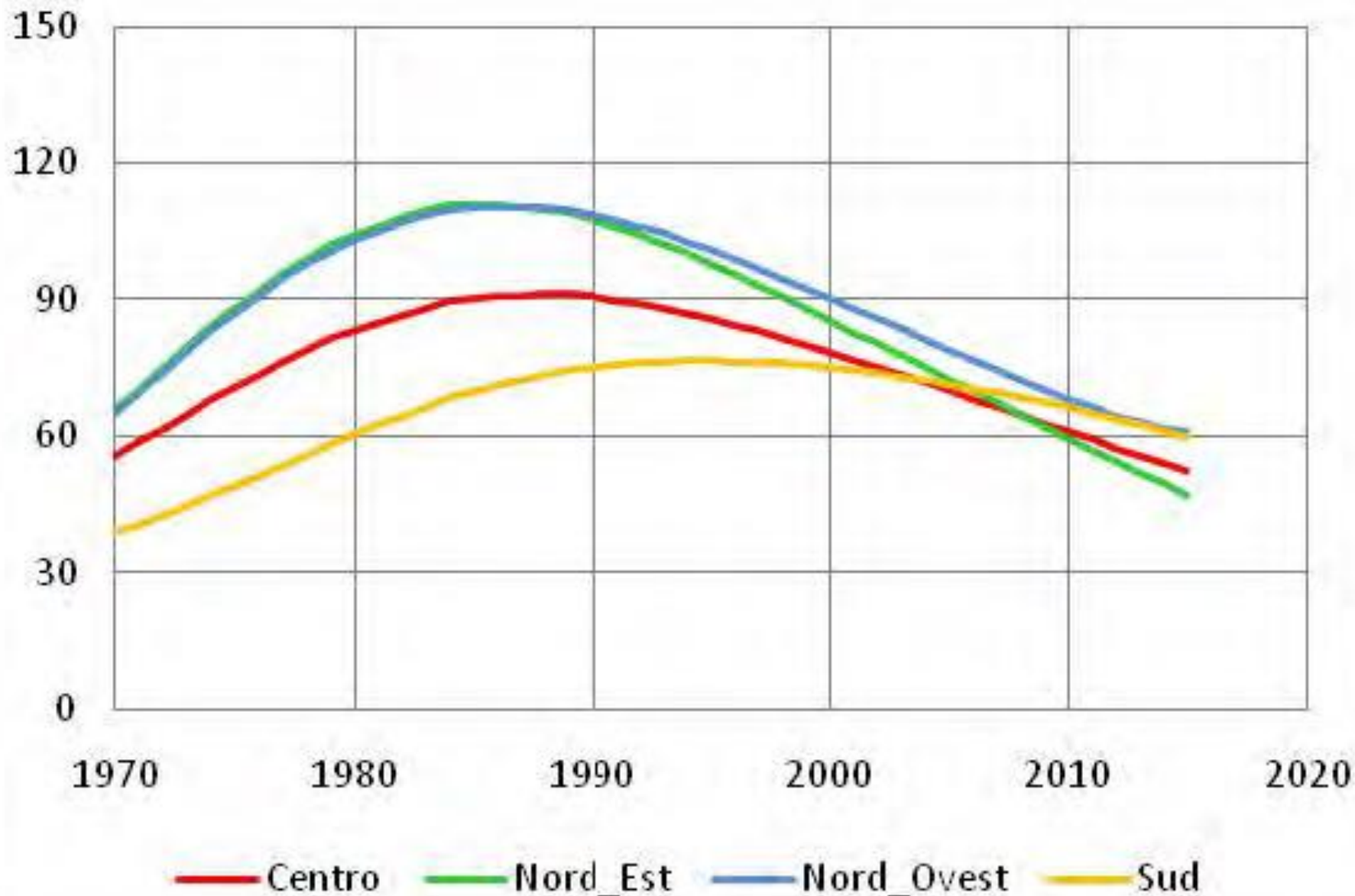
## UOMINI



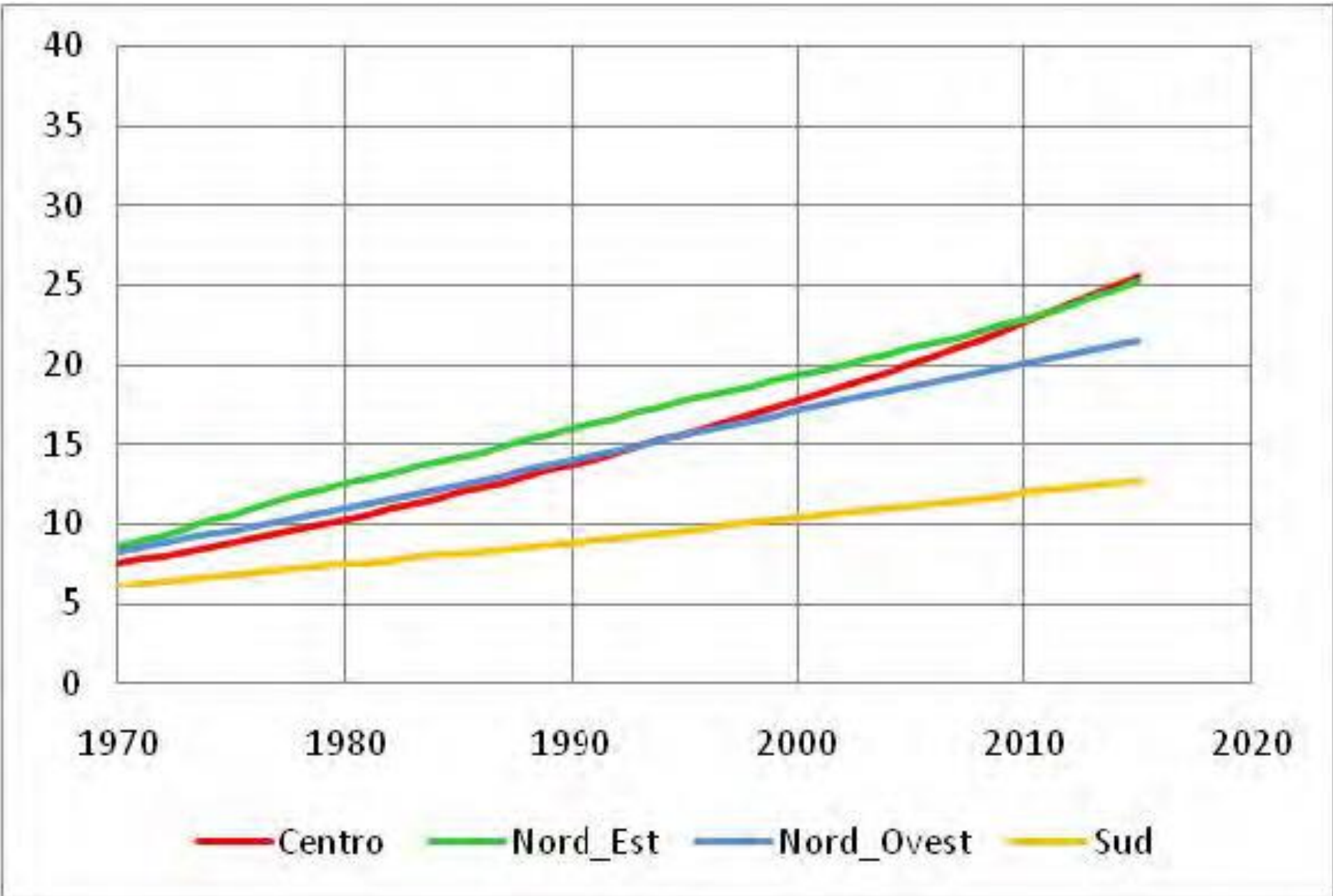
## DONNE



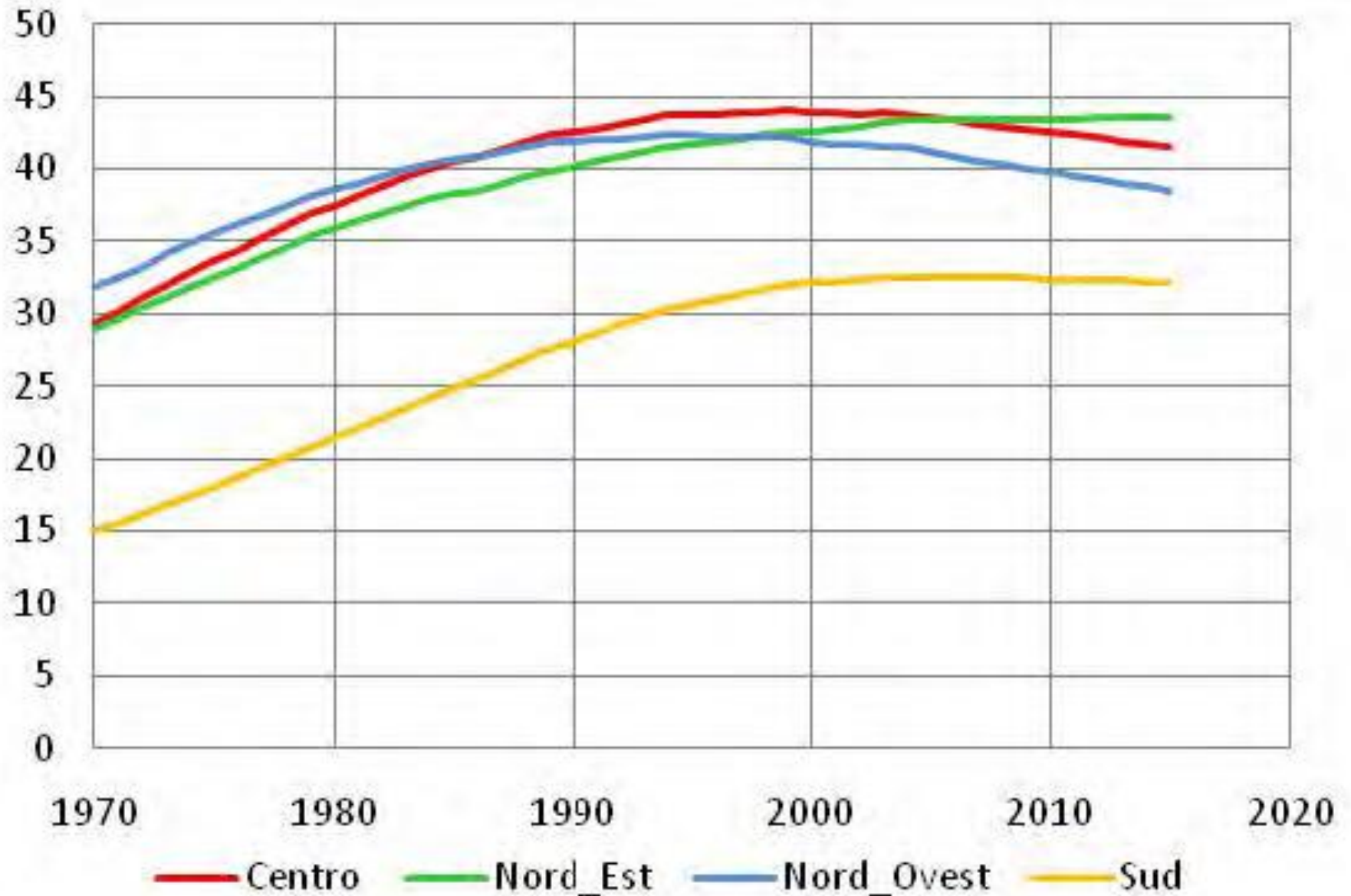
## Tassi standardizzati di incidenza: polmone, uomini



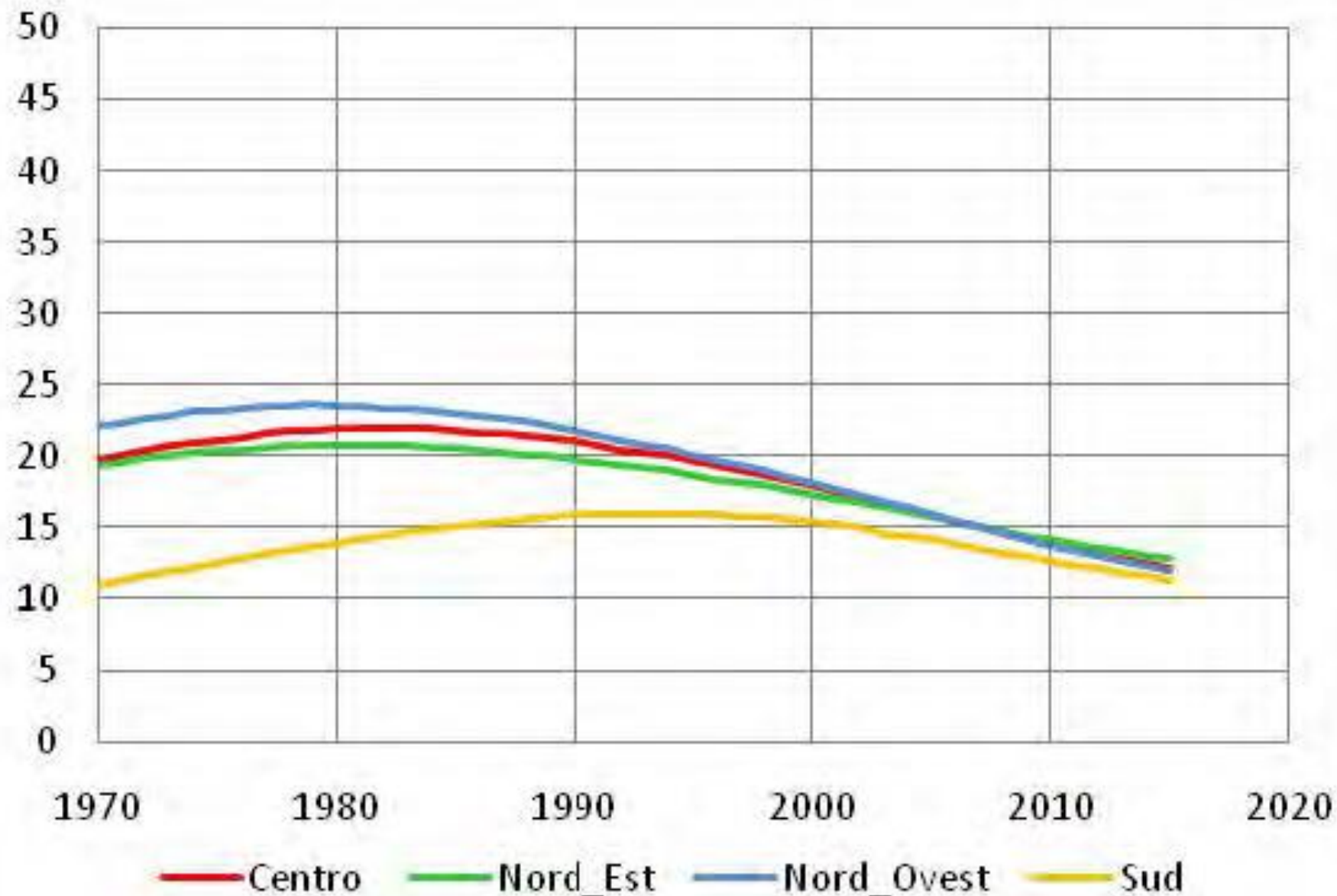
# Tassi standardizzati di incidenza: polmone, donne



## Tassi standardizzati di incidenza: colon e retto, donne

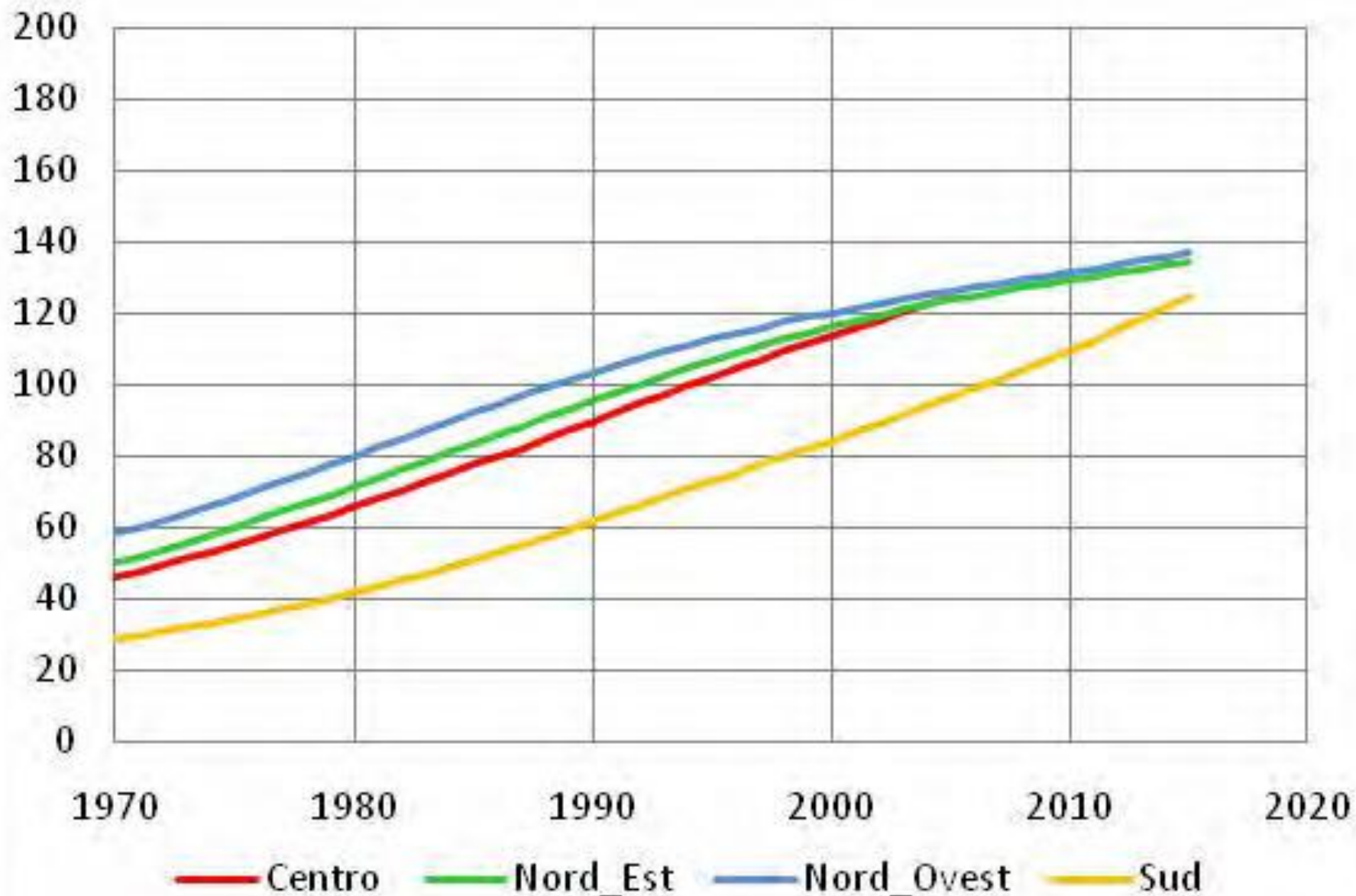


## Tassi standardizzati di mortalità: colon e retto, donne

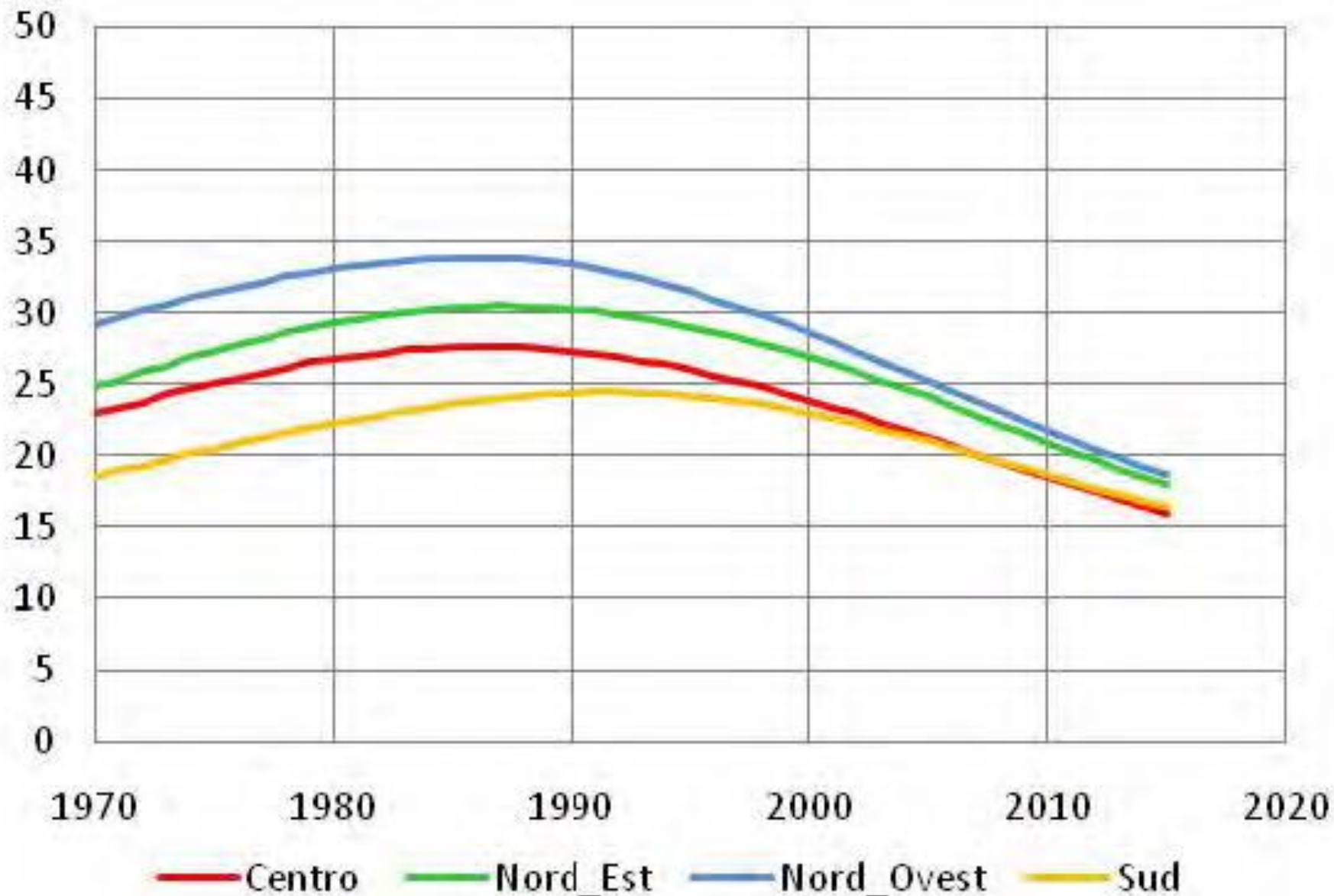




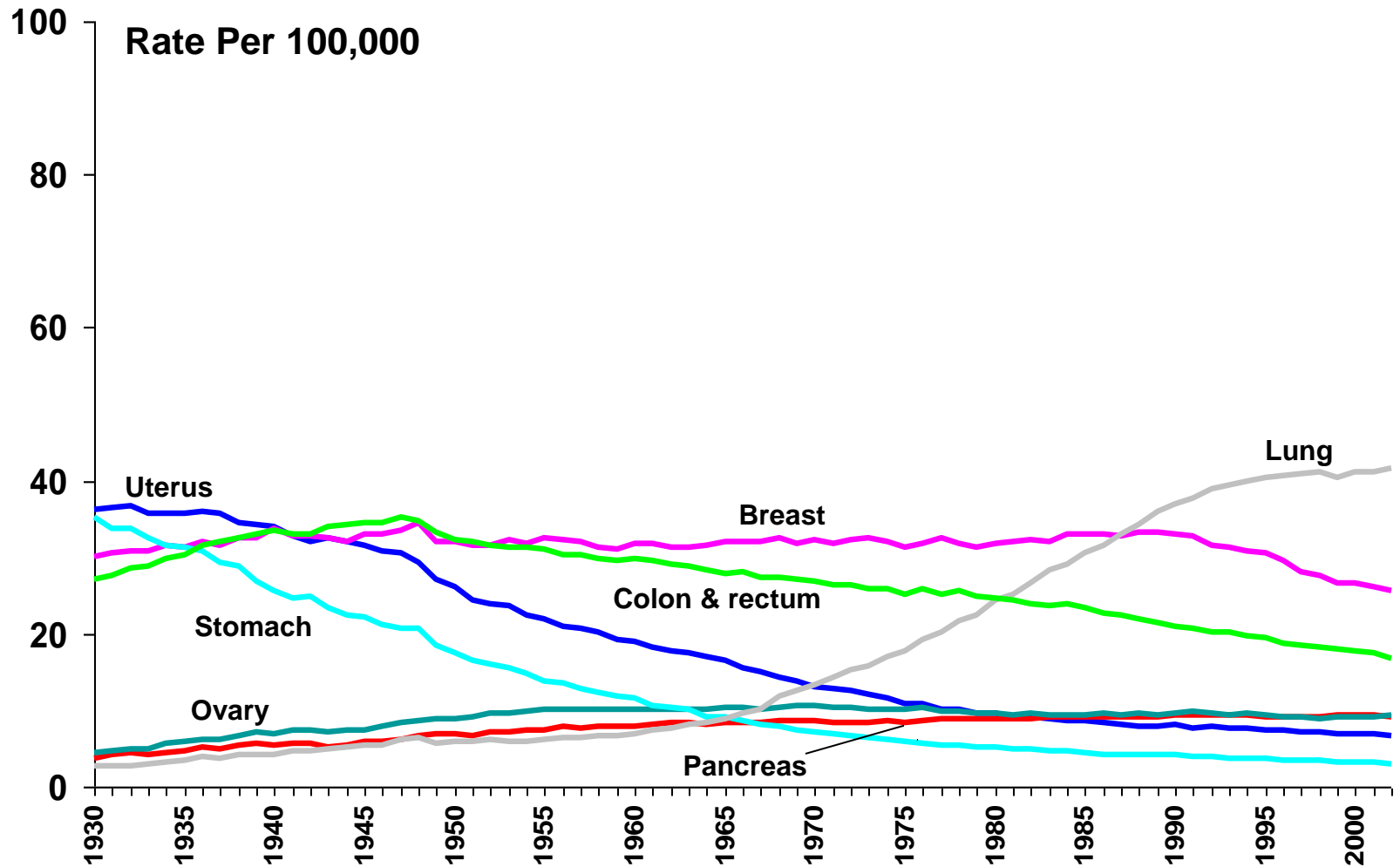
## Tassi standardizzati di incidenza: mammella



## Tassi standardizzati di mortalità: mammella



# Mortalità per tumori - nelle Donne USA, 1930-2002



\*Age-adjusted to the 2000 US standard population.

Source: US Mortality Public Use Data Tapes 1960-2002, US Mortality Volumes 1930-1959, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, 2005.

# Oncologia e Genere

---

- Le differenze di incidenza e mortalità tra uomo e donna ci sono anche nei tumori non strettamente correlati al genere.
- I tumori sono la seconda causa di morte femminile dopo le malattie cardiovascolari.
- La prevenzione e la diagnosi precoce hanno aumentato di molto la sopravvivenza per tumori femminili come quello al seno o alla cervice uterina, la cui incidenza diminuirà ulteriormente grazie al vaccino.
- Col tumore al seno o al colon si vive più a lungo in Italia che in altri paesi, e soprattutto in Emilia Romagna, in Toscana e altre regioni dove ci sono attivi **programmi di screening**, rispetto ad altre regioni. La minor incidenza e mortalità è anche dovuta agli stili di vita (astensione dal fumo, dieta, attività fisica)

## Genere e farmacologia

---

Le donne sono le principali consumatrici di farmaci, ne prendono in media circa il 40% in più rispetto agli uomini, soprattutto nella fascia di età compresa tra i 15 ed i 54 anni.



Eppure la maggior parte delle molecole non è stata ancora sperimentata sulla popolazione femminile

## ➤ **Necessità della medicina di genere**

---

Occorre riconoscere ed analizzare le differenze derivanti dal genere di appartenenza sotto molteplici aspetti:

- **anatomico e fisiologico**
- **biologico, molecolare, funzionale**
- **risposta alle cure farmacologiche**
- **psico-sociale e culturale**

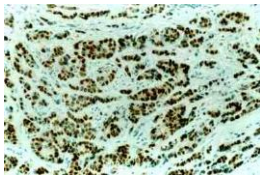


# Importanza della ricerca. Tumore al seno. Classificazione Molecolare e Bersagli

Microenvironment (angiogenesis)

## Major Biological Classes of Breast Cancer

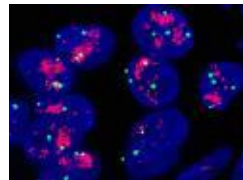
Potentially endocrine dependent



ER and/or PgR Expression

- Endocrine therapies
- Tamoxifen
- Aromatase inhibitors
- Fulvestrant

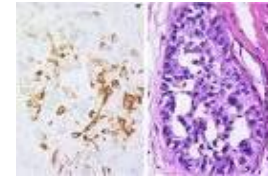
HER2-driven



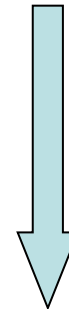
HER2 amplification/  
Overexpression

- Trastuzumab
- Lapatinib
- Pertuzumab

Triple-negative



ER, PgR and HER2  
Negative  
Include BRCA1 mutated



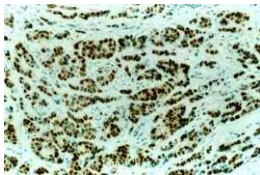
Overcome primary and  
Acquired resistance

Find a suitable  
Target!

# Importanza della ricerca. Tumore al seno. Nuovi Bersagli

## Major Biological Classes of Breast Cancer

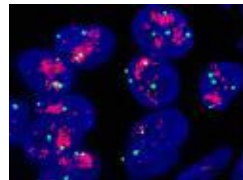
Potentially endocrine dependent



**ER and/or PgR Expression**

- Loss of PTEN
- PI3k/Akt upregulated
- Lack of mTOR downregulation during endocrine therapy
- EGFR upregulation

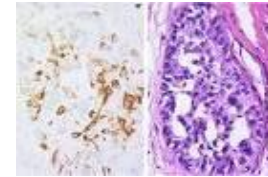
HER2-driven



**HER2 amplification/Overexpression**

- Loss of PTEN
- Excess of etherodimers
- Excess of p95
- Epitope accessibility

Triple-negative



**ER, PgR and HER2 Negative**  
**Include BRCA1 mutated**

- Find exploitable targets
- Target BRACAness
- Target STEMness
- Restore repressed targets

Use the appropriate targeting agent or combination



# Medicina Personalizzata: dal genoma e metaboloma alle nuove cure

**Human Genome Sequence  
(Genomics)**

**Polymorphisms ~ 10,000,000**



**Gene Expression Profiles  
(Transcriptomics)**

**Microarrays of ~ 25,000 gene transcripts**



**Proteome  
(Proteomics)**

**Protein arrays of specific protein products ~ 100,000**



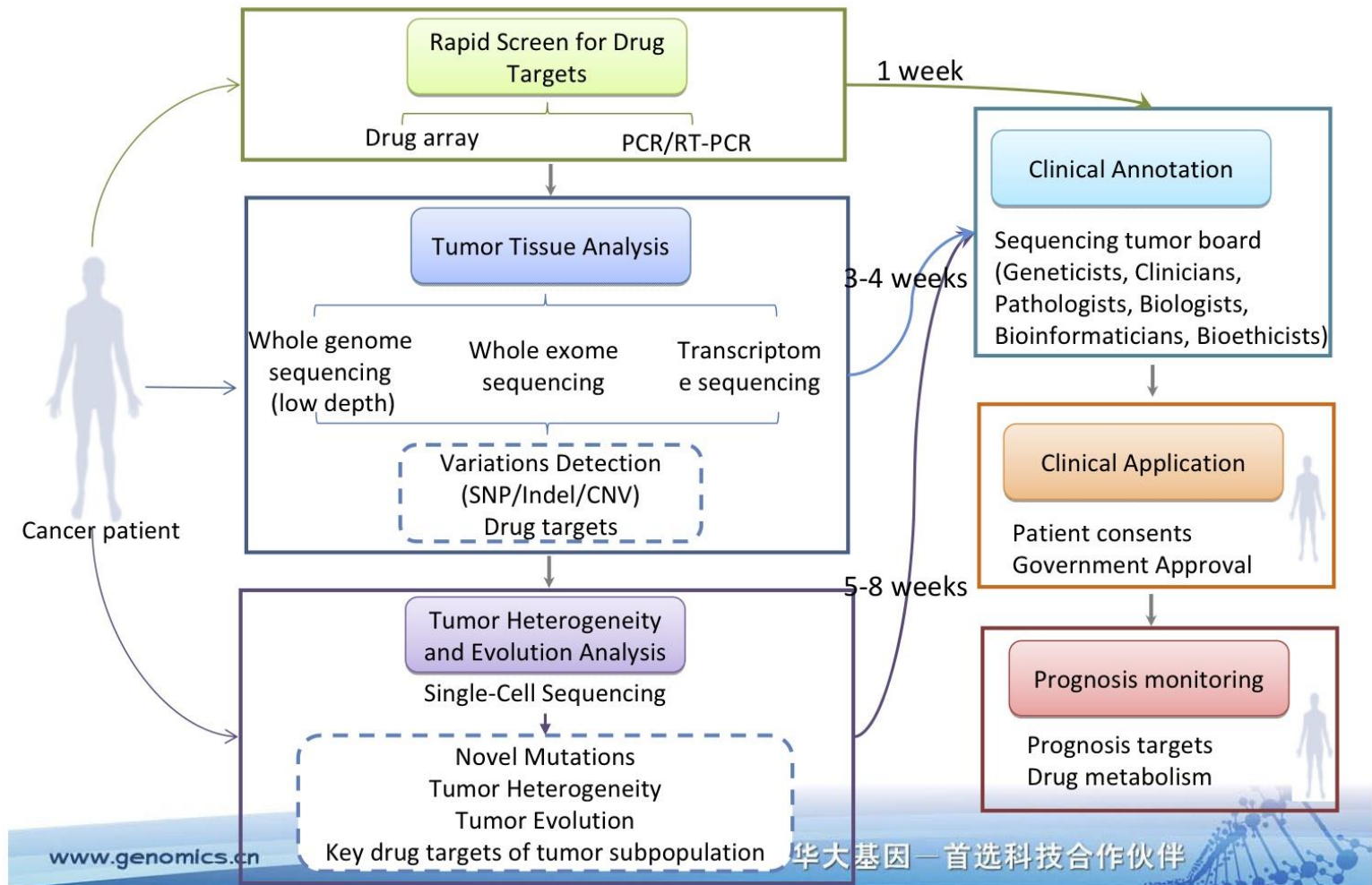
**Metabolome  
(Metabolomics)**

**Small molecule metabolites  
~ 5000**

**Bioinformatics**

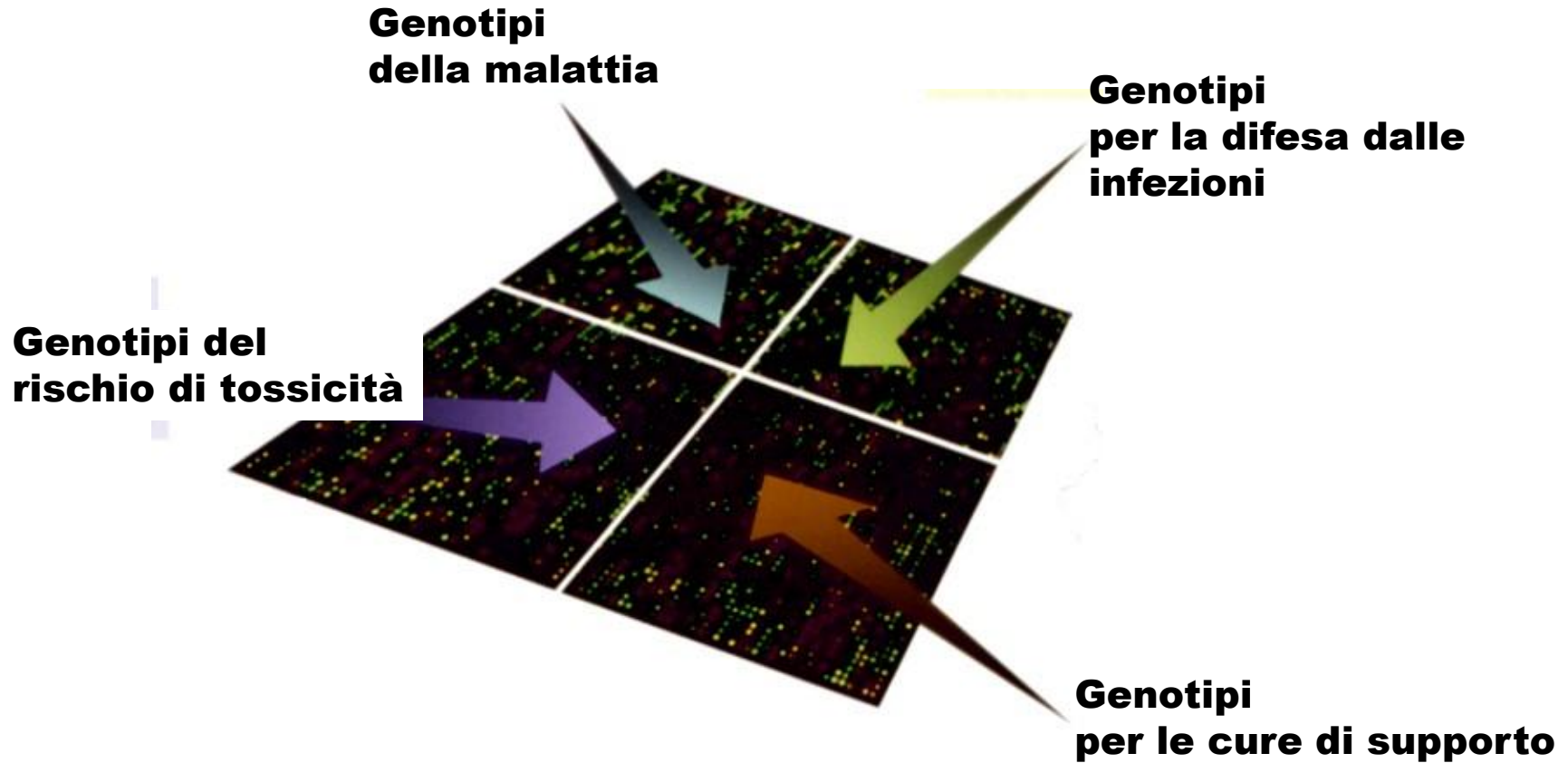
# Next Generation Sequencing per la Medicina Personalizzata

## From **Cancer Genomics** to **Personalized Treatment**



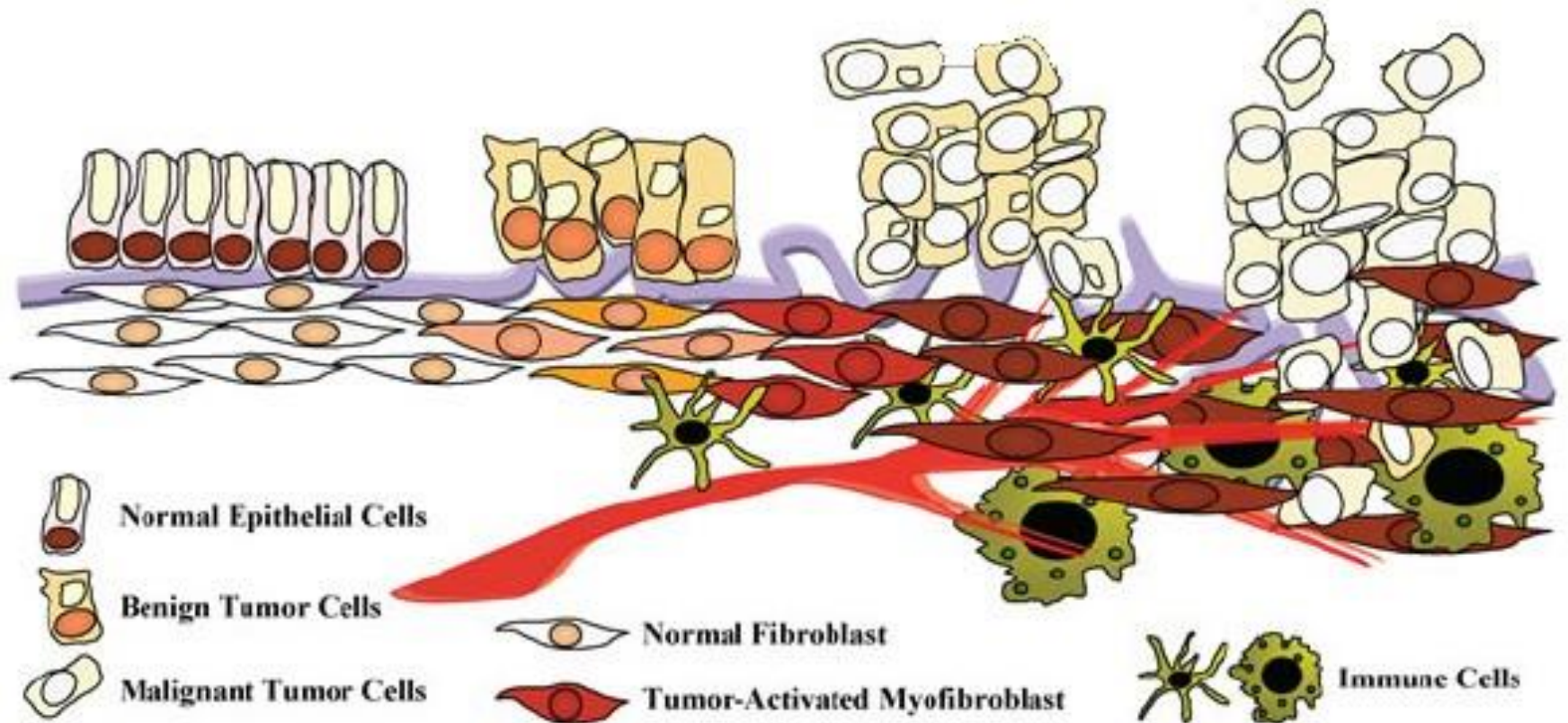
# Dalla Medicina Personalizzata alla Precision Medicine

Ottimizzazione completa delle cure per il paziente



**Medicina di Sistema: il futuro della  
genomica medica e della cura sanitaria**

# Il “Micro-ambiente” I tumori sono tessuti complessi

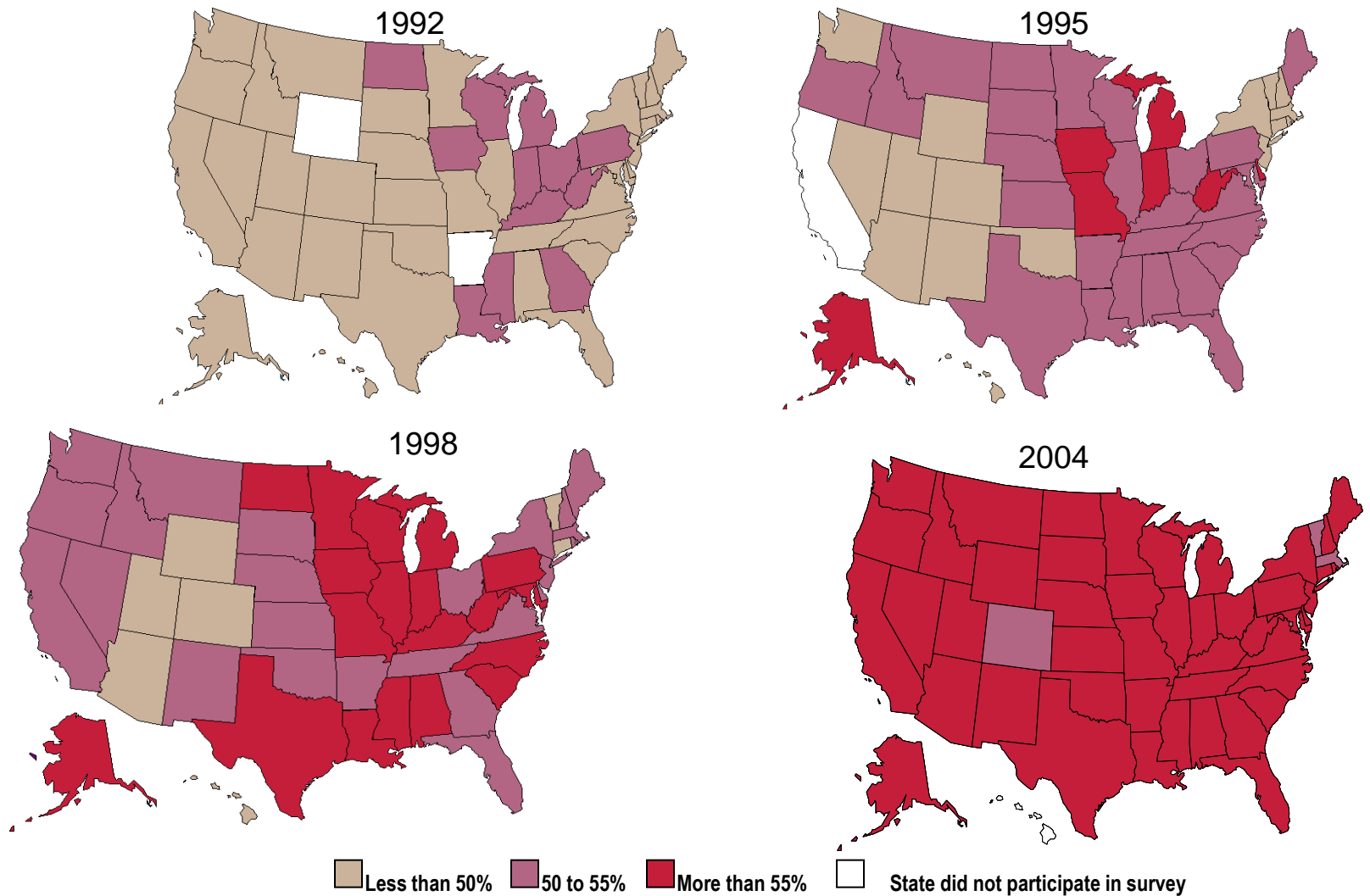


Mantenere sano il microambiente per prevenire i tumori

# Fattori di rischio o protettivi comuni a diabete cancro malattie del cuore

<b>Fattori Modificabili</b>	<b>Fattori non modificabili</b>
Tabacco/cancerogeni	Età
Sovrappeso	Sesso
Obesità	Storia Familiare di salute
Alimentazione	Storia Personale di salute
Attività fisica	<i>Esposizione pregressa cancerogeni</i>

# Aumento della Percentuale di persone in sovappeso USA negli ultimi venti anni



\*Body mass index of 25.0 kg/m<sup>2</sup> or greater. Source: Behavioral Risk Factor Surveillance System, CD-ROM (1984-1995, 1998) and Public Use Data Tape (2004), National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention, 1997, 2000, 2005.

# Stile di vita NON salutare





**Epigallocatechin  
3-gallate**




**Anthocyanins**



**Omega-3  
Fatty acids**



**Capsaicin**



**Sulphorafane  
and  
Isothiocyanates**



**Epicatechins**



**Hesperidin  
And B- C Vitamins**



**Catechins**



**Ellagic acid**




**Allyl-derivates**



**Quercetin**



**Caffeic acid**



**Sulphorafane  
and  
Isothiocyanates**



**Genistein**

**Curcumin**



**Resveratrol**

**Phenolic acids**



**Lycopene**

## LA FARMACIA IN TAVOLA



# Miglior sopravvivenza con Prevenzione, Chemioprevenzione, Diagnosi Precoce

## Esempi di molecole ad attività o potenzialità chemiopreventiva

---

### Molecole di sintesi

- Vitamina A  
(testa collo)
- Tamoxifen-anti ER  
(mammella)
- Inibitori Aromatasi
- Fenretinide (Vit A)  
(mammella)
- Aspirina-FANS (colon)
- Metformina

### Molecole naturali

- Finasteride (prostata)
- Selenio (prostata)
- Vitamina E (prostata)
- Calcio (colon)
- **Flavonoidi (soia, tè)**
- **Curcumina**
- Altri antiossidanti

# Ringraziamenti

Fondazione Onlus MultiMedica (PST), Milano:

- Dott.ssa Adriana Albini
- Dott. Antonino Bruno
- Dott.ssa Anna Rita Cantelmo



IRCCS “Tecnologie Avanzate e Modelli Assistenziali in Oncologia” - Arcispedale S. Maria Nuova - Reggio Emilia, Italy:

- Dott.ssa Adriana Albini
- Dott.ssa Katuscia Dallaglio
- Dr.ssa Giulia Rubini



Università dell' Insubria:  
• Prof. Douglas Noonan

Istituto Tumori di Genova  
Dr Ulrich Pfeffer

ONDA



Associazione Italiana Ricerca sul Cancro

