



**SOPRAVVIVENZA DEI PAZIENTI
CON MALATTIE ONCOEMATOLOGICHE**
HAEMATOLOGICAL MALIGNANCY SURVIVAL



2 LA SOPRAVVIVENZA DEI PAZIENTI CON MALATTIE ONCOEMATOLOGICHE IN ITALIA

HAEMATOLOGICAL MALIGNANCY SURVIVAL IN ITALY

INTRODUZIONE

In questo capitolo si illustrano e commentano i principali dati di sopravvivenza alle malattie oncoematologiche (MOE).

Le MOE sono costituite da un gruppo estremamente eterogeneo di neoplasie del sistema emopoietico. In base all'origine cellulare le MOE sono ben distinte tra forme linfoidi e mieloidi e in entrambi i casi vengono ulteriormente definite forme acute, che originano da cellule staminali immature (leucemie mieloidi e leucemie linfatiche acute) e forme croniche, le cui cellule di origine sono rappresentate da elementi cellulari maturi della serie linfatica (linfociti e plasmacellule) o mieloide (mielociti, globuli rossi e piastrine). L'inquadramento classificativo delle MOE è stato oggetto di intenso studio ed a partire dal 2000 la World Health Organization (WHO) ha stabilito i criteri diagnostici per la definizione delle diverse entità patologiche. La classificazione WHO dei tumori emopoietici è stata successivamente aggiornata nel 2008 e nel 2016 ed è comunemente usata in clinica.¹⁻³

Per la corretta interpretazione dei dati di sopravvivenza delle MOE la valutazione di dati aggregati risulta poco utile perché non tiene in considerazione la variabilità di andamento clinico esistente tra i diversi gruppi di malattie e la diversa attività ed evoluzione dei trattamenti. Una migliore gestione dello studio delle MOE prevede l'analisi di singoli gruppi di patologia che, pur non scendendo a livelli di eccessivo dettaglio diagnostico, consente di interpretare in modo più corretto i dati di patologie tra loro più omogenee. Anche questo semplice approccio è di difficile realizzazione nell'ambito degli studi epidemiologici. Nell'interpretazione dei dati i seguenti aspetti metodologici devono essere valutati criticamente per giudicare l'affidabilità e la credibilità dei confronti di incidenza e sopravvivenza nel tempo o tra aree e per individuare in prospettiva ulteriori sviluppi metodologici:

1. La classificazione delle MOE ha subito negli ultimi anni una rapida e profonda evoluzione, ma i dati dei Registri Tumori sono ancora basati su sistemi classificativi non del tutto aggiornati. Inoltre i diversi Registri Tumori si sono aggiornati alle nuove classificazioni in "ordine sparso" ren-

INTRODUCTION

We present and comment here the main survival data reported on haematological malignancies.

Haematological malignancies are constituted of an extremely heterogeneous group of neoplasms of the haematopoietic system. Based on their cells of origin, haematological malignancies are divided into lymphoid and myeloid forms; in both cases, there is a further distinction between acute forms, originating from immature stem cells (acute myeloid leukaemia and acute lymphatic leukaemia) and chronic forms, in which the cells of origin are mature lymphatic cells (lymphocytes and plasma cells) or myelogenous cells (myelocytes, red blood cells, and platelets). Classification of haematological malignancies has been the subject of intense study and in 2000 the WHO first established diagnostic criteria for the definition of the various pathological entities. The WHO classification of haematopoietic tumours was subsequently updated in 2008 and 2016 and is commonly used in the clinic.¹⁻³

For correct interpretation of blood cancer survival data, the evaluation of aggregated data is not very useful because it does not take into account the variability of existing clinical outcomes between different groups of diseases and the different activity and evolution of treatments. A better management of the study of blood cancer consists in the study of individual disease groups, which, though not going into excessive diagnostic detail, makes it possible to interpret more correctly the data of more homogeneous pathologies. Even this simple approach is difficult to implement in the context of epidemiological studies. In interpreting the data, the following methodological issues need to be critically evaluated to judge the reliability and credibility of the comparisons of incidence and survival over time or between areas and identify further methodological developments in perspective:

1. *A delay in the publication of the ICD-O in respect to the most updated versions of the WHO classification and the lack of clear time-point references, both worldwide and in Europe or Italy, have contributed to reduce the homogeneity between the case studies of different registries.*

2. *In certain instances, the classification changes alter the number of cases by including groups of patients with different clinical outcomes, artificially changing the survival data. A typical example*

| | CELL TYPE | CLINICAL COURSE / CELL DIFFERENTIATION | |
|------------------|--|--|--|
| | | ACUTE / IMMATURE | CHRONIC / MATURE |
| Myeloid series | Granulocytes, platelets, red blood cells | Acute myeloid leukaemia | Chronic myeloid leukaemia (CML), |
| | | | Other myeloproliferative diseases (PV, ET, CMML, MF, etc.) |
| | | | Myelodysplastic syndrome (MDS) |
| Lymphatic series | T and B | T and B cell acute lymphoblastic leukaemia (T-ALL; B-ALL)(*) | T and B cell non-Hodgkin lymphoma (T-NHL; B-NHL) (*) |
| | | | B cell lymphocytic leukaemia (B-CLL) |
| | Hodgkin lymphoma (HL) | | |
| | Plasma cells | | Multiple myeloma (MM) |
| Miscellaneous | | Leukaemia NOS (**) | |

Legend: (*) Acute lymphatic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma B and T are evaluated together in the survival report; (**) The leukaemia NOS category includes rare subtypes of haematopoietic malignancies or cases of difficult diagnostic classification.

Table 1. Classification of haematological malignancies into major groups.

dendo difficile confrontare i dati provenienti dalle diverse pubblicazioni a livello nazionale ed internazionale.

2. I cambiamenti delle classificazioni sono in alcuni casi tali da modificare il numero di casi includendo gruppi di pazienti a diverso andamento clinico, modificando in maniera artificiale i dati di sopravvivenza. E' emblematico il caso del mieloma multiplo cui a partire dal 2000 si sono aggiunti i casi di mieloma smouldering a lunga sopravvivenza con un conseguente complessivo miglioramento della sopravvivenza osservata per l'intero gruppo di neoplasie. Recentemente la rete dei Registri Tumori italiani ha investito in programmi di formazione e ha revisionato i flussi informativi consentendo di fornire dati più accurati per le principali tipologie di MOE.

IL RAPPORTO AIRTUM 2016

La suddivisione utilizzata per questo Rapporto rappresenta un buon risultato, molto vicino alla classificazione moderna delle MOE, ma richiede ancora notevoli sforzi per registrare diagnosi accurate supportate da adeguati controlli. I dati forniti in questo volume rappresentano un punto di partenza per svolgere analisi epidemiologiche dettagliate per patologie che fino ad oggi sono state studiate in modo poco accurato (Tabella 1).

Questo tipo di classificazione per uso epidemiologico non pretende di essere esaustiva, ma rappresenta un buon compromesso tra la possibilità di definire diagnosi accurate e l'identificazione di gruppi omogenei di patologia di numerosità sufficiente per condurre analisi affidabili.

In termini di frequenza la patologia maggiormente rappresentata è il linfoma non Hodgkin, seguita dal mieloma multiplo e dal gruppo delle leucemie mieloidi croniche (Ph negative)/mielodisplasie (Tabella 2). Per quanto riguarda l'analisi oggetto del presente Rapporto in Tabella 2 è riportata la frequenza di diagnosi per i diversi gruppi.

is that of multiple myeloma: since 2000, smouldering myeloma cases, which have long survival, have been included in the multiple myeloma category, and this has resulted in an overall improvement in survival observed for the entire group of malignancies. Recently the network of Italian cancer registries has invested in training programs and has revised information flows to provide more accurate data for the main types of haematological malignancies.

AIRTUM REPORT 2016

The categorization used for this report cannot be considered definitive yet, but the data provided in this document represent a starting point to carry out detailed epidemiological analyses on pathologies that until now have been examined inaccurately (table 1).

This type of classification for epidemiological use does not claim to be exhaustive, but represents a good compromise between the ability to define accurate diagnoses and identification of homogeneous groups of pathologies in sufficient numbers to conduct reliable analyses.

In terms of frequency the most represented pathology is non-

| | DCO | AIRTUM POOL |
|-------------------|------|-------------|
| NHL | 0.37 | 29,861 |
| MM | 0.97 | 12,123 |
| Other CML and MDS | 0.85 | 11,893 |
| AML | 0.43 | 6,744 |
| CLL | 0.61 | 6,563 |
| HL | 0.08 | 5,010 |
| CML | 0.51 | 2,539 |
| ALL | 0.53 | 1,126 |
| Leukaemia NOS | 8.01 | 2,709 |

Table 2. Haematological malignancy case distribution for the pool of cancer registries in Italy.

Nel presente Rapporto vengono commentati i principali dati di sopravvivenza seguendo la classificazione sopraportata con l'eccezione della categoria delle leucemie non altrimenti specificate (NOS) che – per l'elevata percentuale di casi notificati dal solo certificato di decesso (DCO), per la natura delle diagnosi comprese in questo gruppo e per la numerosità limitata – non è considerata sufficientemente informativa.

Va inoltre sottolineato che i dati presentati sulla sopravvivenza delle MOE sono frutto esclusivamente del trattamento medico e che per nessuna delle neoplasie ematologiche sono proposti programmi di prevenzione e diagnostica precoce. Tutti i miglioramenti osservati nelle diverse patologie descritte sono pertanto il risultato di un miglioramento della gestione del paziente, dei trattamenti disponibili e delle terapie di supporto che consentono la gestione di programmi di terapia anche nelle popolazioni di pazienti più fragili.

LEUCEMIE ACUTE

I dati relativi alle leucemie acute di tipo sia mieloide sia linfoide descrivono un gruppo di neoplasie a elevata aggressività. La sopravvivenza netta a 5 anni è migliore per le forme linfatiche (39%) rispetto alle forme mieloidi (20%) e risulta piuttosto omogenea sul territorio nazionale (vd. schede specifiche p. 172 e p. 176). Come si evince dal confronto tra i grafici della probabilità reale di morte, la migliore sopravvivenza globale osservata per le leucemie linfoblastiche, riguarda i malati più giovani. Nei casi diagnosticati in età avanzata invece la diagnosi di leucemia acuta mieloide o linfatica è associata a morte del paziente in circa 9 casi su 10, limitando a un ruolo marginale la mortalità dovuta all'età del paziente o alle comorbidità dell'anziano. In entrambi i casi l'analisi della sopravvivenza condizionata a 1 anno conferma la natura aggressiva della patologia ma, osservando il dato per i pazienti vivi a 5 anni dalla diagnosi, evidenzia anche il ridotto impatto sull'attesa di vita della diagnosi di leucemia per una quota di soggetti (20%) che risponde alle terapie iniziali. Tuttavia l'interpretazione di questo dato richiede cautela per la possibilità di errori classificativi, seppur rari, che risultano più evidenti quando si osserva la popolazione dei lungo sopravvissuti.

Infine l'analisi dei trend temporali di sopravvivenza relativa a 5 e 10 anni documenta come negli ultimi anni ci siano stati miglioramenti marginali della sopravvivenza per entrambe le forme leucemiche. A questa osservazione corrisponde l'assenza di significativi miglioramenti terapeutici in questo campo dell'ematologia. I miglioramenti osservati sono più probabilmente associati a un generale miglioramento dell'accesso alle cure, a migliori terapie di supporto e ad una migliore gestione dei trattamenti esistenti.

Hodgkin lymphoma, followed by multiple myeloma and the group of Chronic myelogenous leukaemia (Ph negative) / myelodysplasias. Table 2 shows the frequency of diagnosis for the different groups of haematopoietic malignancies. This report comments the main survival data following the above-mentioned classification with the exception of the category of leukaemias not otherwise specified (NOS), which, due to the high percentage of cases notified by death certificate only (DCO), by nature of the diagnoses included in this group, and for their limited number, is not considered sufficiently informative.

It should be emphasized that the data presented on blood cancer survival are the result of medical treatment only and that no programs of prevention and early diagnosis are offered for any of the haematological malignancies. All the improvements observed in the described cases are the result of an improvement in the management of patients, available treatments, and supportive therapies that make therapy programs possible even in the most fragile patient populations.

ACUTE LEUKAEMIA

The data on acute myelogenous and lymphoid leukaemia describe a group of highly aggressive cancers. Net 5-year survival is better for lymphatic forms (39%) than myelogenous forms (20%), and is homogeneous throughout the country (cancer-specific data sheet, p. 172, p. 176). As can be seen by comparing the graphs of the actual probability of death, the best overall survival observed for lymphoblastic leukaemias is in the youngest cases. In cases diagnosed at an advanced age, instead, diagnosis of acute myelogenous or lymphatic leukaemia is associated with the patient's death in 9 cases out of 10, thus limiting to a marginal role mortality due to patient age or comorbidities in elderly patients. In both cases 1-year conditional survival analysis confirms the aggressive nature of the disease, but observing the data for patients alive at 5 years from diagnosis also points out the reduced impact on life expectancy of the diagnosis of leukaemia for a portion of subjects (20%) responding to initial therapies. However, caution is required in interpreting these data because of the possibility of rare classification errors which are more evident when observing the population of long-term survivors.

Finally, analysis of 5- and 10-year survival trends shows the marginal improvements in survival in recent years for both types of leukaemia. This observation corresponds to the absence of significant therapeutic advances in this field of haematology.

CHRONIC MYELOGENOUS LEUKAEMIA

The group of diseases referred to as chronic myelogenous leukaemia in this report, in addition to classic chronic myelogenous leukaemia associated with the presence of Philadelphia chromosome (Ph+ CML), also includes Philadelphia negative (Ph-) CML, chronic myelomonocytic leukaemia, and my-

LEUCEMIE MIELOIDI CRONICHE

In questo Rapporto il gruppo di patologie indicate con il termine di leucemia mieloide cronica comprende, oltre alla tipica leucemia mieloide cronica associata alla presenza del cromosoma Philadelphia (LMC Ph+), anche le forme di LMC Philadelphia negative (Ph-), le leucemie mielomonocitiche croniche e la mielofibrosi. Complessivamente questo gruppo di patologie è associato a una sopravvivenza netta a 5 anni discreta, pari al 56% senza significative differenze osservate sul territorio nazionale (vd. scheda specifica, p. 178). La natura cronica di questo gruppo di patologie, ma soprattutto la presenza della classica forma di LMC Ph+ mantiene elevati i tassi di sopravvivenza netta osservati soprattutto per le fasce di età più giovani. Per la LMC Ph+ è infatti disponibile da circa 15 anni il trattamento con Imatinib o con altre molecole ad attività anti-tirosin kinasica dirette contro la proteina BCR-ABL che hanno modificato in maniera sostanziale la storia naturale della malattia. Per quanto un miglioramento di sopravvivenza a 5 e 10 anni sia ben visibile in questo Rapporto, non è possibile misurare il reale impatto della terapia con Imatinib in quanto verosimilmente attenuato dalla presenza delle altre forme di LMC Ph- per le quali non esistono trattamenti efficaci e che sono ancora associate a inferiori tassi di sopravvivenza. L'effetto del trattamento con inibitori tirosin kinasici è invece particolarmente evidente per il gruppo di pazienti più giovani per i quali la probabilità reale di morte si mantiene molto bassa. Nei soggetti giovani sono infatti nettamente prevalenti le LMC Ph+, mentre nei pazienti anziani si aggiungono le forme Ph negative che peggiorano i dati di sopravvivenza.

LINFOMI NON HODGKIN

I linfomi non Hodgkin (LNH) rappresentano il gruppo più numeroso descritto in questo Rapporto e consentono osservazioni più accurate rispetto alle altre malattie oncoematologiche. Va tuttavia sottolineato che nell'ambito dei LNH sono incluse forme a diverso andamento clinico che comprendono linfomi indolenti, come la micosi fungoide e i linfomi MALT, e linfomi aggressivi come i linfomi a grandi cellule B, i linfomi a cellule T periferici e i linfomi di Burkitt. Per molti linfomi e in particolare per i quelli a fenotipo B, che rappresentano circa l'80% dei casi di LNH, negli ultimi anni si sono ottenuti miglioramenti importanti della sopravvivenza in seguito all'utilizzo dell'immunoterapia con anticorpi monoclonali anti CD20; in altri linfomi aggressivi, quali ad esempio i T-LNH, invece non sono stati compiuti significativi progressi terapeutici. I dati di sopravvivenza vanno pertanto interpretati con prudenza e consentono di fare alcune considerazioni generali senza tuttavia permettere di misurarne in maniera ac-

elofibrosi. Overall, this group of diseases is associated with a 56% net 5-year survival, with no significant difference observed throughout Italy (cancer-specific data sheet, p. 178). The chronic nature of this group of diseases, and above all the presence of the classic Ph+ CML form sets high net survival rates, which are observed especially for the younger age groups. For about 15 years there is a treatment for Ph+ CML that uses imatinib or other molecules with direct anti-tyrosine kinase activity against BCR-ABL protein and that has substantially altered the natural history of the disease. Although an improvement in survival at 5 and 10 years is clearly visible in this report it is not possible to measure the real impact of imatinib, as it is likely attenuated by the presence of other forms of Ph- CML for which no effective treatments exist and which are still associated with lower survival rates. The effect of treatment with tyrosine kinase inhibitors is however particularly evident for the younger group of patients for whom the real chance of death remains very low. This is because Ph+ CML forms are clearly prevalent in young patients, while in the elderly patients the addition of negative Ph forms worsens survival data.

NHL

Non Hodgkin lymphomas represent the largest group described in this report and allow for more accurate observations compared to the other haematological malignancies. It should, however, be noted that NHLs include forms with different clinical outcomes such as indolent lymphomas with mycosis fungoides, MALT lymphomas, aggressive lymphomas such as large B-cell lymphomas, peripheral T-cell lymphomas, and Burkitt's lymphomas. For many lymphomas and in particular for those with the B phenotype, representing approximately 80% of cases of NHL, major improvements in recent years have been made in survival following the use of immunotherapy with CD20 monoclonal antibodies; in other aggressive lymphomas, instead, such as T-NHL, no significant therapeutic progress has been achieved. The survival data should therefore be interpreted with caution and allow us to make general considerations but not to accurately measure variations and to fully understand their significance. Overall net 5-year survival for NHL is 65%, with no significant variations between the different Italian regions, or while comparing male patients (63%) with female patients (67%) (cancer-specific data sheet, p. 164). A significant improvement in survival is instead observed in the analysis of time trends: for both males and females a significant increase in net survival at 5 and 10 years is estimated, with an improvement of about 15 percentage points. This observation is in line with similar observations and epidemiological data in favour of a reduction in mortality for NHLs and is attributable to a global improvement in assistance to the patient, the introduction of more effective drugs for B lymphomas, and an improvement in life-saving treatments through the use of high-dose therapy with autolo-

curata le variazioni e comprenderne a pieno il significato. Complessivamente per i LNH la sopravvivenza netta a 5 anni è pari al 65% e non si sono registrate significative variazioni tra le diverse aree geografiche italiane, o confrontando pazienti maschi (63%) con pazienti femmine (67%). Un significativo miglioramento della sopravvivenza è invece osservabile nelle analisi dei trend temporali: sia per i maschi sia per le femmine si registra un incremento significativo della sopravvivenza netta a 5 e 10 anni dalla diagnosi stimabile in un miglioramento di circa 15 punti percentuali. Questa osservazione è in linea con osservazioni simili e con dati epidemiologici a favore di una riduzione della mortalità per i LNH ed è imputabile a un miglioramento globale dell'assistenza al paziente, all'introduzione di farmaci più efficaci per i linfomi B e a un miglioramento dei trattamenti di salvataggio grazie all'utilizzo delle terapie ad alte dosi con supporto di cellule staminali autologhe. Per quanto i LNH siano considerati neoplasie potenzialmente guaribili, analizzando i confronti con la popolazione sana l'aspettativa di vita di un paziente con LNH è sempre associata a una riduzione dell'attesa di vita di circa 12 anni per i soggetti di 40 anni. È interessante osservare come anche per i pazienti più anziani una diagnosi di LNH corrisponda a una significativa riduzione dell'attesa di vita stimabile a 5 anni per i pazienti di 80 anni e a circa 2-3 anni per i pazienti di 90 anni. Per quanto nel paziente anziano si incrementi il ruolo relativo di cause di morte diverse dal linfoma, l'analisi della probabilità reale di morte (vd. scheda specifica, p. 164) attribuisce alla morte per progressione del linfoma un ruolo ancora predominante. Nonostante i miglioramenti osservati, questi dati consentono di identificare importanti margini di miglioramento che si dovrebbero concentrare sull'identificazione di terapie più efficaci soprattutto per i pazienti più giovani con linfoma aggressivo. Anche la gestione del paziente anziano con LNH presenta qualche margine di ulteriore miglioramento che, diversamente dal giovane, dovrebbe essere affrontato migliorando la gestione degli effetti collaterali e la tollerabilità dei trattamenti.

LEUCEMIA LINFATICA CRONICA

La leucemia linfatica cronica (LLC) rappresenta la leucemia più frequente nell'adulto ed è generalmente descritta come neoplasia cronica, a bassa aggressività ma inguaribile nel lungo periodo. La natura indolente della LLC è confermata dai dati di sopravvivenza netta a 5 anni pari al 74% e dall'assenza di differenze sostanziali nella sopravvivenza condizionata dopo 1 o 5 anni dalla diagnosi che non mostra una tendenza ad incrementare. L'impatto generale della malattia sulla mortalità è il più basso tra quelli osservati per le altre neoplasie ematologiche e a conferma

gous stem cell support. Although NHL is considered a potentially curable cancer, comparisons with the healthy population show the life expectancy of a patient with NHL is always reduced by about 12 years for 40-year-old subjects. It is interesting to note that even for older patients a NHL diagnosis corresponds to a significant reduction in life expectancy, estimated at 5 years for patients aged 80 years and about 2-3 years for 90-year-old patients. Although in elderly patients the relative roles of different causes of death other than lymphoma increase, analysis of the real probability of death attributes to death for progression a predominant role. Despite the improvements observed, these data point to important margins of improvement, which should focus on identifying the most effective therapies, especially for younger patients with aggressive lymphoma. Even the management of elderly patients with NHL has room for further improvement, which unlike in the young should be addressed to the management of side effects and tolerability of treatments.

CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA

Chronic lymphocytic leukaemia represents the most frequent leukaemia in adults and is generally described as a chronic neoplasm, with low aggressiveness but incurable in the long run. The indolent nature of CLL is confirmed by the 74% net 5-year survival and the absence of substantial differences in conditional survival after 1 or 5 years from diagnosis, which does not show a tendency to increase. The overall impact of the disease on mortality is the lowest observed for haematological malignancies and the estimates shown in the figure (cancer-specific data sheet, p. 174) give a significant role to the mortality rate for other reasons than CLL, confirming the reduced aggressiveness of CLL in the elderly. These results are attributable to the unselected population of patients with B-CLL, but it should be underlined that thanks to a general improvement in diagnostic techniques in recent years, the proportion of patients with pre-clinical and asymptomatic disease has greatly increased. These patients are not immediately treated at the time of initial diagnosis, in most cases do not require therapy for the whole duration of life and make it difficult to measure the impact of therapeutic innovation, which is better documented for the small proportion of high-risk patients.⁴⁻⁶

HODGKIN LYMPHOMA

Among haematological malignancies, Hodgkin lymphoma is the one associated with the highest survival, as a result of very effective therapies that combine polychemotherapeutic schemes to radiotherapy in specific cases. The net survival observed in this report is 84% at 5 years but increases to over 90% for young subjects who represent the largest population of patients with HL (cancer-specific data sheet, p. 160). On the other hand, HL is confirmed as a relatively more aggressive disease for older patients, with a significant decline in net survival as early as at age

della ridotta aggressività della LLC nel paziente anziano le stime illustrate in figura (vd. scheda specifica, p. 174) attribuiscono un ruolo rilevante alla quota di mortalità per cause diverse dalla LLC. Questi risultati sono riferibili alla popolazione non selezionata dei pazienti con B-LLC ma va sottolineato che grazie a un generale miglioramento delle tecniche diagnostiche, negli ultimi anni è aumentata in maniera importante la proporzione di pazienti con malattia preclinica e asintomatica. Questi pazienti non vengono avviati a terapia medica alla diagnosi, nella maggior parte dei casi non richiedono terapie per tutta la durata della vita e rendono difficile misurare l'impatto dell'innovazione terapeutica che è invece meglio documentata per la piccola quota di pazienti ad alto rischio.⁴⁻⁶

LINFOMA DI HODGKIN

Tra le neoplasie ematologiche il linfoma di Hodgkin (LH) è la malattia associata alla migliore sopravvivenza per effetto di terapie molto efficaci che combinano schemi polichemioterapici a trattamento radiante in casi specifici. Nel Rapporto la sopravvivenza netta osservata a 5 anni è pari al 84%, ma aumenta a oltre il 90% per i soggetti più giovani, che rappresentano la popolazione più numerosa di pazienti con LH. Il linfoma di Hodgkin si conferma invece una patologia relativamente più aggressiva per i pazienti più anziani con un calo significativo della sopravvivenza netta già a partire dai 65 anni e con sopravvivenza netta a 5 anni del 34% e del 52% rispettivamente per i maschi e per femmine di età superiore ai 75 anni. Per quanto la mortalità per i pazienti giovani sia molto bassa non è possibile stimare con precisione il reale impatto della diagnosi di LH sull'aspettativa di vita. Nonostante l'elevata probabilità di cura, nei grafici riportati si osserva una riduzione dell'attesa di vita, più evidente per i maschi rispetto alle femmine, e variabile tra i 5 e i 10 anni. Questa differenza potrebbe essere il frutto dell'imprecisione della stima, ma potrebbe corrispondere a un dato reale per cui i pazienti guariti da LH rimangono esposti a un minimo eccesso del rischio di morte come conseguenza degli effetti tardivi delle terapie ricevute (cardiopatía e secondi tumori).^{7,8} Nell'analisi dei dati per fascia d'età va anche sottolineato che i gruppi utilizzati non rendono ben conto della reale epidemiologia del LH che è caratterizzato da un'età media molto giovane, pari a circa 26 anni, con una frequenza progressivamente minore per le fasce d'età più avanzate. Aggiungendo a questa osservazione il dato di una maggiore aggressività della malattia nel paziente più anziano, già a partire dai 40 anni, non stupisce osservare una costante riduzione di attesa di vita come osservato in figura (vd. scheda specifica, p. 160). Dai dati qui riportati non è possibile stimare con precisione il reale impatto della diagnosi nel tipico paziente con LH.

65 and with a 5-year survival of 34% and of 52%, respectively, for males and females older than 75 years. As the mortality rate for young patients is very low, it is not possible to accurately estimate the actual impact of the diagnosis of HL on life expectancy. Notwithstanding the high rate of cure, the graphs show a reduction in life expectancy between 5- and 10-year, more pronounced in males than females. This difference could be the result of imprecision in the estimate, or it might be fact based, so patients healed from HL remain exposed to a minimum excess of death risk as a consequence of the late effects of therapy received (heart disease and second cancers).^{7,8} Also, considering the typical age distribution of HL cases, the age grouping used in this study over-represents the smaller group of relatively old patients, for whom more aggressive features of the disease are well described. Thus, the real impact of the disease on the reduction of life expectancy in the typical HL patient cannot be well estimated based on this report.

MULTIPLE MYELOMA

Multiple myeloma is a chronic disease that has a poor prognosis in most cases diagnosed with symptomatic disease. Although the net 5-year survival of 51% confirms the intermediate-aggressive nature of MM, the impact of the disease on the reduction in life expectancy is relevant, especially in young patients, for which a reduction of about 20 years is estimated compared to healthy persons of the same age and sex. In recent years, there has been a significant improvement in MM therapy, with the introduction of intensified therapies and innovative drugs; the impact of therapeutic innovation is not yet well appreciated by analysing the trend of data at 5 and 10 years, for which a modest improvement is visible only for patients diagnosed before 2003. A possible explanation could come from the possible underestimation of cases of asymptomatic/smouldering myeloma, for which therapy is not required for many years, but whose registration as MM was introduced around the year 2000.

CONCLUSIONS AND OUTLOOK

In conclusion, this report on blood cancer survival in Italy is useful to assess the aggressiveness of the various haematological malignancies and appreciate the improvements achieved in recent years thanks to the availability of innovative treatments, better access to care, and advances in existing therapies. Due to the complex classification of haematological malignancies, production of these data is the result of training programs and a reorganization of the information flow used by the Italian cancer registry network, which make it possible to provide quality indications. In the future, by further improving the timeliness of updates and quality of registration, it will be possible to have ever more useful data on hand to improve our knowledge of blood cancer and better measure the impact of diagnostic and therapeutic innovation.

MIELOMA MULTIPOLO

Il mieloma multiplo (MM) rappresenta una patologia cronica a evoluzione infausta nella maggior parte dei casi diagnosticati con malattia sintomatica. Nonostante la sopravvivenza netta a 5 anni del 51% confermi il MM come malattia ad aggressività intermedia, l'impatto della malattia sulla riduzione dell'attesa di vita è rilevante, soprattutto nel paziente giovane per cui si stima una riduzione di circa 20 anni rispetto al soggetto sano di pari età e sesso. Negli ultimi anni si è assistito a un notevole miglioramento della terapia del MM grazie all'introduzione delle terapie intensificate e di farmaci innovativi; l'impatto dell'innovazione terapeutica non è tuttavia ben apprezzabile analizzando i dati di trend a 5 e 10 per cui un modesto miglioramento è visibile solo per pazienti diagnosticati prima del 2003. Una possibile spiegazione potrebbe venire dalla possibile sottostima di casi di mieloma asintomatico o smouldering per i quali non è richiesta terapia anche per molti anni ma la cui registrazione come MM è stata introdotta a partire dal 2000 circa.

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE

In conclusione questo Rapporto sulla sopravvivenza dei pazienti affetti da MOE in Italia fornisce un utile strumento per valutare l'aggressività delle diverse neoplasie ematologiche e per apprezzare i miglioramenti registrati negli ultimi anni grazie alla disponibilità di trattamenti innovativi, al miglioramento dell'accesso alle cure e al miglioramento delle terapie esistenti. Per la complessità della classificazione delle MOE la produzione di questi dati rappresenta la sintesi di un programma di aggiornamento e di organizzazione dei flussi informativi utilizzati dalla rete dei Registri Tumori italiani che consente di fornire indicazioni di qualità. In futuro migliorando ulteriormente la tempestività degli aggiornamenti e la qualità delle registrazioni sarà possibile disporre di strumenti sempre più utili per migliorare la conoscenza sulle MOE e misurare al meglio l'impatto dell'innovazione terapeutica e diagnostica.

BIBLIOGRAFIA/ REFERENCES

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.
2. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, et al. 2. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011 May 12;117(19):5019-32.
3. Bennett JM. Changes in the Updated 2016: WHO Classification of the Myelodysplastic Syndromes and Related Myeloid Neoplasms. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016 Nov;16(11):607-609.
4. Jain N, O'Brien S. Initial treatment of CLL: integrating biology and functional status. *Blood*. 2015 Jul 23;126(4):463-70.
5. Cramer P, Langerbeins P, Eichhorst B, et al. Advances in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia: current recommendations on management and first-line treatment by the German CLL Study Group (GCLLSG). *Eur J Haematol*. 2016 Jan;96(1):9-18.
6. Jain N, O'Brien S. Targeted therapies for CLL: Practical issues with the changing treatment paradigm. *Blood Rev*. 2016 May;30(3):233-44.
7. Ng AK, van Leeuwen FE. Hodgkin lymphoma: Late effects of treatment and guidelines for surveillance. *Semin Hematol*. 2016 Jul;53(3):209-15.
8. Bhuller KS, Zhang Y, Li D, et al. Late mortality, secondary malignancy and hospitalisation in teenage and young adult survivors of Hodgkin lymphoma: report of the Childhood/Adolescent/Young Adult Cancer Survivors Research Program and the BC Cancer Agency Centre for Lymphoid Cancer. *Br J Haematol*. 2016 Mar;172(5):757-68.