

Articolo originale:

**VACCINAZIONE COVID-19, MORTALITÀ PER TUTTE LE CAUSE,
E RICOVERO OSPEDALIERO PER CANCRO:
STUDIO DI COORTE DI 30 MESI IN UNA PROVINCIA ITALIANA**

Cecilia Acuti Martellucci^{1,2}, Angelo Capodici^{1,2}, Graziella Soldato², Matteo Fiore¹, Enrico Zauli³, Roberto Carota², Marco De Benedictis², Graziano Di Marco², Rossano Di Luzio², Maria Elena Flacco⁴, Lamberto Manzoli^{1,*}

¹ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna, 40100 Bologna, Italia; c.acutimartellucci@unibo.it (CAMMA); angelo.capodici@studio.unibo.it (CA); matteo.fiore7@studio.unibo.it (MF); lamberto.manzoli2@unibo.it (LM)

² Azienda Sanitaria Locale di Pescara, 65124 Pescara, Italia; graziella.soldato@ausl.pe.it (GS); roberto.carota@ausl.pe.it (RC); marco.debenedictis@ausl.pe.it (MDB); graziano.dimarco@ausl.pe.it (GDM); rossano.diluzio@ausl.pe.it (RDL) Dipartimento di

³ Medicina Traslazionale, Università di Ferrara, 44121 Ferrara, Italia; enricozauli8@gmail.com (EZ)

⁴ Dipartimento di Scienze Ambientali e della Prevenzione, Università di Ferrara, 44121 Ferrara, Italia; mariaelena.flacco@unife.it (MEF)

Questi autori hanno contribuito in egual misura a questo lavoro.

* **Autore corrispondente:** Lamberto Manzoli, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna, 40100 Bologna, Italia.
E-mail: lmanzoli@post.harvard.edu, Tel.: +39 3474727282

<https://dx.doi.org/10.17179/excli2025-8400>

Questo è un articolo Open Access distribuito secondo i termini della licenza Creative Commons Attribution (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

ASTRATTO

Segnalazioni aneddotiche hanno suggerito un'associazione tra la vaccinazione contro il SARS-CoV-2 e alcuni tumori, ma non è stata pubblicata alcuna valutazione formale. Questa analisi di coorte a livello di popolazione era finalizzata a valutare il rischio di morte per tutte le cause e di ospedalizzazione per cancro in base allo stato di immunizzazione contro il SARS-CoV-2. Utilizzando i dati ufficiali del Sistema Sanitario Nazionale, l'intera popolazione della provincia di Pescara, in Italia, è stata seguita da giugno 2021 (sei mesi dopo la prima vaccinazione) a dicembre 2023. I modelli di Cox sono stati aggiustati per età, sesso, precedente infezione da SARS-CoV-2 e comorbilità selezionate. Dei 296.015 residenti di età ≥ 11 anni, il 16,6% non era vaccinato, l'83,3% aveva ricevuto ≥ 1 dose e il 62,2% ≥ 3 dosi. Rispetto ai non vaccinati, coloro che hanno ricevuto ≥ 1 dose hanno mostrato una probabilità significativamente inferiore di morte per tutte le cause e una probabilità leggermente superiore di ricovero ospedaliero per cancro (HR: 1,23; IC al 95%: 1,11-1,37). Quest'ultima associazione è risultata significativa solo tra i soggetti senza precedente infezione da SARS-CoV-2 e si è invertita quando il tempo minimo tra la vaccinazione e il ricovero ospedaliero per cancro è stato fissato a 12 mesi. I soggetti che hanno ricevuto il vaccino contro SARS-CoV-2 hanno mostrato una sostanziale riduzione della mortalità per tutte le cause e un rischio di ricovero ospedaliero per cancro che varia in base allo stato dell'infezione, alla sede del tumore e al tempo di latenza minimo dopo la vaccinazione. Dato che non è stato possibile quantificare il potenziale impatto del bias del vaccinato sano e dei fattori confondenti non misurati, questi risultati sono inevitabilmente preliminari.

Parole chiave: SARS-CoV-2; vaccini; mortalità per tutte le cause; ricovero ospedaliero per cancro; COVID-19

COVID-19 vaccination, all-cause mortality, and hospitalization for cancer: 30-month cohort study in an Italian province

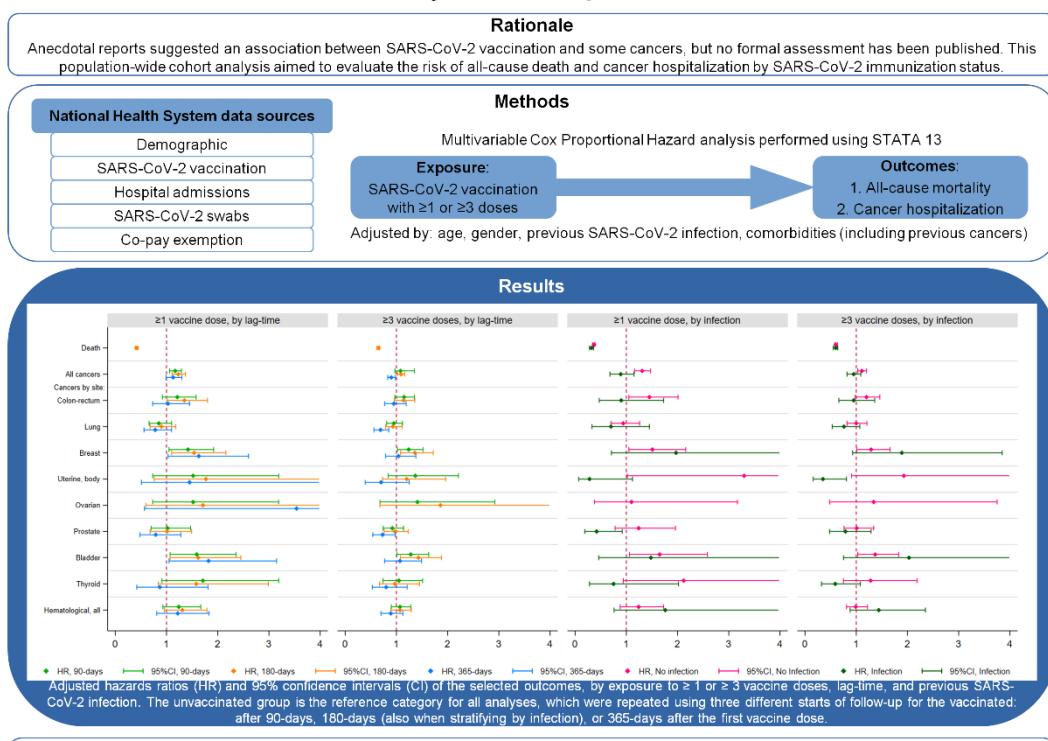


Figura 1:Abstract grafico

INTRODUZIONE

I vaccini contro SARS-CoV-2 sono stati autorizzati grazie al soddisfacente rapporto efficacia-sicurezza riportato negli studi clinici (Cheng et al., 2021). La loro efficacia contro la malattia grave e la morte dovute a COVID-19 è stata confermata in ulteriori studi osservazionali (Rosso et al., 2023; Wu et al., 2023). Successivamente, rari eventi avversi a breve e medio termine sono stati rilevati in diversi paesi tramite la sorveglianza post-marketing (Choi et al., 2024; Copland et al., 2024; Dorajoo et al., 2023; Faksova et al., 2024; Mahasing et al., 2023) e tramite studi più osservazionali (Boker et al., 2024; Fan et al., 2023; Kumar et al., 2023; Tsang et al., 2023; Walton et al., 2023; Yoon et al., 2023).

Fin dalle prime fasi di distribuzione del vaccino, sono stati compiuti notevoli sforzi per implementare sistemi di sorveglianza passiva per

rilevare segnali di sicurezza e il datalinking sulla sicurezza dei vaccini per verificare tali potenziali segnali (Kesselheim et al., 2021; Lo Re et al., 2021; Rizzato Lede et al., 2022). Mentre, come accennato, gli eventi avversi a breve e medio termine potenzialmente correlati alla vaccinazione sono stati indagati in molti studi, ad oggi mancano ancora valutazioni sulle conseguenze teoriche a lungo termine di questi vaccini (Seneff et al., 2022). In effetti, alcuni studi hanno ipotizzato il potenziale rischio oncogeno, data la natura innovativa della maggior parte dei vaccini distribuiti (Fendler et al., 2022; McKernan et al., 2023; Valdes Angues e Perea Bustos, 2023; Wigner-Jeziorska et al., 2023). Il presente studio di coorte ha valutato la potenziale associazione tra i vaccini anti-SARS-CoV-2 e l'incidenza di ricoveri ospedalieri per cancro nell'intera popolazione di una provincia italiana.

MATERIALI E METODI

Questo studio di coorte ha seguito precedenti valutazioni dell'efficacia del vaccino (Flacco et al., 2021; Rosso et al., 2023) e degli eventi avversi potenzialmente correlati al vaccino (Flacco et al., 2022a) e ha incluso la popolazione di età pari o superiore a 11 anni residente nella provincia di Pescara, Italia, al 1° gennaio 2021. L'obiettivo era confrontare la mortalità complessiva e l'incidenza del cancro nei vaccinati rispetto ai non vaccinati.

Gli individui vaccinati sono stati suddivisi nei due gruppi seguenti: (1) persone che hanno ricevuto una o più dosi del vaccino Pfizer-BioNTech (BNT162b2), del vaccino mRNA di Moderna (mRNA-1273), del vaccino Oxford-AstraZeneca COVID-19 (ChAdOx1 nCoV-19) o del vaccino Novavax COVID-19 (NVX-CoV2373) (inclusi nel gruppo " ≥ 1 dose"); (2) persone che hanno ricevuto tre o più dosi di uno qualsiasi dei vaccini COVID-19 sopra indicati, o due o più dosi di vaccino, se uno dei vaccini somministrati era il vaccino Johnson & Johnson COVID-19 (JNJ-78436735) (inclusi nel gruppo " ≥ 3 dosi").

Raccolta dati

Abbiamo estratto i seguenti set di dati, che vengono compilati di routine e inseriti nel database ufficiale del Sistema Sanitario Nazionale italiano dell'Azienda Sanitaria Locale di Pescara: COVID-19 (tamponi), dati demografici, vaccinazione SARS-CoV-2, ricoveri ospedalieri ("SDO") ed esenzione dal ticket (file "Esenzioni Ticket"). I codici fiscali crittografati sono stati utilizzati per eseguire il collegamento deterministico di tutti i set di dati, che includono informazioni su tutti i residenti della provincia di Pescara.

Risultati

I principali risultati sono stati (a) il tasso di primi ricoveri ospedalieri per tumori di qualsiasi sede (ad esclusione dei tumori cutanei) e (b) la mortalità per tutte le cause. Abbiamo anche valutato separatamente i tassi di primi ricoveri per i sei tumori più frequentemente diagnosticati in Italia nel 2023 (AIRTUM e

AIOM, 2023) e i tassi di primi ricoveri ospedalieri per altri tre tumori in base alla biodistribuzione riportata della proteina spike indotta dal vaccino (Agenzia europea per i medicinali, 2021; Pateev et al., 2023).

I ricoveri ospedalieri per cancro sono stati identificati utilizzando i seguenti codici della Classificazione Internazionale delle Malattie, Nona Revisione, Modifica Clinica (ICD9-CM) in qualsiasi campo diagnostico: da 140.XX a 172.XX e da 174.XX a 209.XX (tutti i tumori); 162.XX (polmone); da 153.XX a 154.XX (colonretto), 174.XX (seno), 185.XX (prostata), 182.XX (corpo uterino), 188.XX (vescica), 193.XX (tiroide), 183.XX (ovaio), 186.XX (testicolo). Solo i soggetti ricoverati per i tumori sopra menzionati per la prima volta dopo l'inizio del follow-up sono stati considerati nuovi casi. Ad esempio, se una persona aveva avuto uno o più ricoveri ospedalieri per cancro alla prostata negli ultimi dieci anni prima dell'inizio del follow-up, veniva esclusa dalle analisi sul rischio di ricovero ospedaliero per cancro alla prostata.

Seguito

A causa dell'incertezza temporale del potenziale effetto oncogeno dopo la vaccinazione, è stato scelto un periodo presunto di 180 giorni come tempo minimo tra l'esposizione e il possibile esito.

Per i non vaccinati, il follow-up è iniziato (a) il 27 giugno 2021 (180 giorni dopo l'inizio della campagna di immunizzazione, il 1° gennaio 2021) per il confronto tra i non vaccinati e il gruppo " ≥ 1 dose"; (b) il 26 dicembre 2021 (180 giorni dopo la prima somministrazione della terza dose, il 1° luglio 2021) per il confronto tra i soggetti non vaccinati e i soggetti che hanno ricevuto ≥ 3 dosi.

Per gli individui vaccinati, il follow-up è iniziato (a) 180 giorni dopo la prima dose per tutti gli individui che hanno ricevuto ≥ 1 dose; (b) 180 giorni dopo la terza dose (o la seconda dose per i destinatari del vaccino JNJ-78436735) per gli individui che hanno ricevuto ≥ 3 dosi.

Sia per gli esposti che per i non esposti

posto, il follow-up si è concluso il giorno del primo ricovero per i soggetti che avevano avuto un ricovero per cancro, o il giorno del decesso, o il 31 dicembre 2023 per coloro che non avevano avuto un ricovero per cancro.

Analisi statistiche

I modelli di Cox a rischi proporzionali sono stati adattati per esplorare la potenziale associazione tra gli esiti considerati e le esposizioni, calcolando i rapporti di rischio (HR) e i loro intervalli di confidenza al 95% (IC). Tutti i modelli multivariati sono stati aggiustati a priori per le seguenti covariate: età (sia categoriale che come termine quadratico), sesso, precedente infezione da SARS-CoV-2 e comorbilità selezionate identificate tramite i seguenti codici ICD9-CM in qualsiasi campo diagnostico: 250.xx (diabete); 401.xx–405.xx (ipertensione); 410.xx–412.xx, 414.xx–415.xx, 428.xx o 433.xx–436.xx (malattie cardiovascolari); 491.xx–493.xx (BPCO); **580.xx–589.xx (malattia renale); e 140.xx–172.xx o 174.xx–208.xx** (ricovero per cancro prima dell'inizio del follow-up). Precedenti infezioni da SARS-CoV-2 sono state prese in considerazione solo se si sono verificate più di 180 giorni prima della fine del follow-up, per consentire un tempo sufficiente per un potenziale effetto modificante indipendente sugli esiti studiati.

In tutti i modelli è stato mantenuto un rapporto minimo eventi/variabili pari a 10, mentre la validità delle ipotesi di rischio proporzionale e dei rapporti di incidenza costanti fino al follow-up sono state testate utilizzando rispettivamente il test di Schoenfeld e le stime di rischio cumulativo di Nelson-Aalen (Hosmer et al., 1999). Il livello di significatività è stato impostato su un valore $p < 0,05$ e tutte le analisi sono state eseguite utilizzando Stata, versione 13.1 (Stata Corporation, College Station, TX, USA, 2014).

Come analisi di sensibilità, data l'incertezza temporale del potenziale effetto oncogeno dopo la vaccinazione, abbiamo ripetuto tutte le analisi adottando due diversi inizi di follow-up: (1) aggiungendo un periodo minimo di 90 giorni, invece di 180, dall'inizio della campagna vaccinale (o dalla prima o terza dose di vaccino) e dal possibile esito; (2) aggiungendo un periodo minimo di 90 giorni, invece di 180, dall'inizio della campagna vaccinale (o dalla prima o terza dose di vaccino) e dal possibile esito; (3) aggiungendo un periodo minimo di 90 giorni, invece di 180, dall'inizio della campagna vaccinale (o dalla prima o terza dose di vaccino) e dal possibile esito; (4) aggiungendo un periodo minimo di 90 giorni, invece di 180, dall'inizio della campagna vaccinale (o dalla prima o terza dose di vaccino) e dal possibile esito; (5) aggiungendo un

Periodo massimo di 365 giorni, anziché 180, dall'inizio della campagna vaccinale (o dalla prima o terza dose di vaccino) e dal possibile esito. Come per le analisi principali, nelle persone con esito, le precedenti infezioni da SARS-CoV-2 sono state considerate solo se si erano verificate più di 90 giorni prima della fine del follow-up.

RISULTATI

L'analisi ha incluso tutti i 296.015 residenti o domiciliati nella provincia di Pescara, in Italia, dall'inizio della campagna vaccinale (1° gennaio 2021) al 31 dicembre 2023, dopo aver escluso 28.267 soggetti di età pari o inferiore a 10 anni, 2.298 ricoveri di non residenti o domiciliati e 171 codici fiscali errati.

Caratteristiche del campione

Della popolazione complessiva di 296.015 persone, il 48,9% era di sesso maschile, il 16,6% non era vaccinato ($n=49.265$), l'83,3% era vaccinato con almeno una dose ($n=246.750$) e il 62,2% aveva ricevuto almeno tre dosi ($n=183.999$ - Tabella 1). Quasi la metà (49,7%) dei soggetti che avevano ricevuto almeno tre dosi aveva ricevuto un programma misto, il 38,0% aveva ricevuto BNT162b2 e l'11,8% aveva ricevuto mRNA-1273.

È stata osservata un'età notevolmente più giovane tra i non vaccinati (media $45,1 \pm 19,7$ anni), rispetto ai soggetti che hanno ricevuto almeno tre dosi di vaccino (media $53,0 \pm 20,0$ anni; $p < 0,001$; test t di Student per campioni non appaiati) o almeno una dose (media $50,2 \pm 20,5$ anni; $p < 0,001$). Ciò era coerente con i tassi più elevati di comorbilità e precedenti ricoveri ospedalieri per qualsiasi cancro osservati tra gli individui vaccinati. Una precedente infezione da SARS-CoV-2 è stata registrata nel 29,3% dei non vaccinati, nel 43,5% di coloro che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino e nel 37,2% di coloro che hanno ricevuto almeno tre dosi. Infine, il follow-up medio è stato di 29,3 mesi per i non vaccinati, di 23,9 mesi per il gruppo " ≥ 1 dose" e di 17,6 mesi per il gruppo " ≥ 3 dosi".

Tabella 1:Caratteristiche del campione, complessivo e in base allo stato vaccinale COVID-19.

	Complessivamente (n=296.015)	Non vaccinato (n=49.265)	≥1 dose ^{UN} (n=246.750)	≥3 dosis ^B (n=183.999)
Genere maschile, %	48.9	51.6	48.3	47.8
Età media in anni (DS)	49,4 (20,5)	45,1 (19,7)	50,2 (20,5)	53,0 (20,0)
Classe di età in anni, %				
- 6-29	20.8	24.0	20.1	16.1
- 30-59	47.6	54.2	46.3	45.1
- 60 o più	31.6	21.8	33.6	38.8
Fattori di rischio e comorbilità, %				
- Ipertensione	13.7	7.2	15.0	17.2
- Malattie cardiovascolari	8.2	5.6	8.7	9.3
- Diabete	5.3	3.0	5.8	6.5
- BPCO	3.8	2.7	4.1	4.1
- Nefropatia	2.0	1.7	2.0	2.1
Ricoveri passati per cancro ^D , %				
- Tutti i tumori	3.9	2.3	4.2	4.6
- Colon-retto	0,6	0,3	0,6	0,7
- Polmone	0,2	0,1	0,2	0,2
- Seno	0,9	0,5	1.0	1.1
- Uterino, corpo	0,1	0,1	0,1	0,1
- Ovarico	0,1	0,1	0,1	0,1
- Prostata	0,4	0,1	0,4	0,5
- Vescia	0,4	0,2	0,4	0,5
- Tiroide	0,2	0,1	0,2	0,3
- Ematologico, tutto	0,3	0,2	0,3	0,4
Tipo di vaccino, %				
- BNT162b2	37.5	-	45.0	38,5
- mRNA-1273	13.3	-	15.9	11.8
- ChAdOx1 nCoV-19	0,7	-	0,8	0.0
- JNJ-78436735	0,2	-	0,2	0.0
- NVX-CoV2373	0,1	-	0,1	0.0
- Misto ^E	31.7	-	38.0	49.7
Infetto da SARS-CoV-2 ^F , %	41.1	29.3	43.5	37.2
Follow-up medio, mesi (DS)	24,8 (4,4)	29,3 (4,3) ^G	23,9 (3,9) ^H	17,6 (2,2) ^H

^{UN}Soggetti vaccinati contro il COVID-19 almeno una volta tra il 1° gennaio 2021 e il 31 luglio 2023 (fine del follow-up).

^BSoggetti che hanno ricevuto due o più dosi del vaccino, se JNJ-78436735 era uno dei vaccini somministrati, oppure tre o più dosi dei vaccini BNT162b2, mRNA-1273, ChAdOx1 nCoV-19 o NVX-CoV2373 durante il follow-up.

^CSoggetti con le comorbidità selezionate nel database regionale delle esenzioni ticket (file italiano "Esenzioni Ticket"), o nel database regionale COVID, o con ricovero ospedaliero negli ultimi dieci anni (dal database italiano SDO degli estratti delle dimissioni amministrative) con i seguenti codici ICD-9-CM in qualsiasi campo di diagnosi: 250.xx (diabete); 401.xx-405.xx (ipertensione); 410.xx-412.xx o 414.xx-415.xx o 428.xx o 433.xx-436.xx (malattie cardiovascolari o cerebrovascolari - CVD); 491.xx-493.xx (broncopneumopatia cronica ostruttiva - BPCO); 580.xx-589.xx (malattie renali); e 140.xx-172.xx o 174.xx-208.xx (tumori).

^DSoggetti con i seguenti codici ICD-9-CM in qualsiasi campo diagnostico che hanno avuto almeno un ricovero ospedaliero (in base al database italiano SDO degli abstract delle dimissioni amministrative) tra il 1° gennaio 2011 e il 31 dicembre 2020, per coloro che non sono stati vaccinati, o fino a 180 giorni dopo la loro prima dose di vaccino, 140.xx-172.xx o 174.xx-208.xx (qualsiasi tumore), 153.xx-154.xx (tumore del colon-retto), 162.xx (tumore del polmone), 174.xx (tumore della mammella), 182.xx (tumore dell'utero, corpo), 183.xx (tumore ovarico), 185.xx (tumore della prostata), 188.xx (tumore della vescica), 193.xx (tumore della tiroide) e 200.xx-208.xx (tumori ematologici).

^EIndividui che hanno ricevuto due o tre vaccini diversi.

^FSoggetti che hanno avuto ≥1 tampone SARS-CoV-2 positivo almeno 180 giorni prima dell'esito.

Il follow-up per i soggetti non vaccinati è iniziato (a) il 27 giugno 2021 (180 giorni dopo l'inizio della campagna vaccinale, il 1° gennaio 2021) per confrontare i soggetti non vaccinati e il gruppo " ≥ 1 dose" (follow-up medio visualizzato nella tabella); e (b) il 26 dicembre 2021 (180 giorni dopo l'inizio della somministrazione della terza dose, il 1° luglio 2021) per confrontare i soggetti non vaccinati e il gruppo " ≥ 3 dosi" (follow-up medio $26,5 \pm 3$ mesi). Per i soggetti a cui è stata diagnosticata una neoplasia, il follow-up si è concluso il giorno del loro ricovero iniziale; per coloro che non hanno ricevuto una neoplasia, il follow-up si è concluso il 31 dicembre 2023; o il giorno del loro decesso. Il confronto tra i partecipanti non vaccinati e il gruppo " ≥ 3 dosi" non è stato possibile perché 1174 soggetti sono deceduti tra il 27 giugno 2021 e il 26 dicembre 2021.

Tutti i soggetti del gruppo " ≥ 1 dose" hanno iniziato il follow-up (a) 180 giorni dopo la prima dose, mentre il gruppo " ≥ 3 dosi" ha iniziato il follow-up 180 giorni dopo la terza dose (o la seconda dose se è stato somministrato un vaccino JNJ-78436735). Pertanto, un soggetto che ha ricevuto tre o più dosi ha avuto follow-up diversi: uno più lungo (a partire dalla prima dose) nel confronto tra i soggetti non vaccinati e tutti i soggetti che hanno ricevuto almeno una dose; e uno più breve (a partire dalla terza dose) nel confronto tra i soggetti non vaccinati e il gruppo che ha ricevuto solo due dosi. Il follow-up è terminato il giorno del primo ricovero per i soggetti con cancro, o il 31 dicembre 2023 per coloro che non avevano una diagnosi di cancro.

mortalità per tutte le cause

Complessivamente, 6512 soggetti sono deceduti durante il follow-up (2,20% del campione; Tabella 2). La mortalità tra i non vaccinati (3,56%) è stata molto più elevata rispetto a quella tra coloro che hanno ricevuto almeno una dose (1,93%; $p < 0,001$; test del chi-quadrato) o almeno tre dosi di vaccino (1,30% vs. 2,07% nei non vaccinati; $p < 0,001$). Le analisi multivariate hanno confermato i risultati univariati, mostrando un rischio di morte significativamente inferiore per il gruppo " ≥ 1 dose" (HR: 0,42; IC 95% 0,39-0,44) e per il gruppo " ≥ 3 dosi" (HR: 0,65; 0,62-0,67; Tabella 3), rispetto ai non vaccinati. Risultati simili sono stati osservati in tutte le analisi stratificate (Tabelle S1 e S2) e di sensibilità (Tabelle S3 e S4).

Tutti i ricoveri ospedalieri per cancro

Complessivamente, 3134 soggetti sono stati ricoverati in ospedale con diagnosi di cancro durante il follow-up (1,10% del campione; Tabella 2). Il tasso di ospedalizzazione per cancro di qualsiasi sede è stato dello 0,85% nel gruppo non vaccinato e dell'1,15% nel gruppo vaccinato con almeno una dose ($p < 0,001$). All'analisi multivariata, la probabilità di ospedalizzazione per cancro è stata maggiore nei soggetti che hanno ricevuto almeno una dose, rispetto ai non vaccinati (HR: 1,23; 1,11-1,37; Tabella 3). Risultati simili sono stati osservati per i vaccinati con almeno tre dosi (HR: 1,09; 1,02-1,16).

Quando le analisi sono state stratificate per genere, un rischio maggiore di ospedalizzazione per cancro è stato osservato solo tra i maschi vaccinati con almeno una dose (HR: 1,31; 1,12-1,52; Tabella S1). Invece, dopo la stratificazione per precedenti infezioni da SARS-CoV-2, l'ospedalizzazione per cancro era più probabile tra gli individui

senza una precedente infezione segnalata, sia vaccinati con una o più dosi (HR: 1,31; 1,16-1,47) sia con tre o più dosi (HR: 1,11; 1,03-1,20). Infine, dopo la stratificazione per tipo di vaccino, tutti tranne mRNA-1273 sono stati positivamente associati al numero complessivo di ricoveri ospedalieri per cancro (Tabella S2). Le analisi di sensibilità che hanno utilizzato almeno 90 giorni, anziché 180, tra l'inizio della campagna vaccinale (o la prima o la terza dose di vaccino) e il primo ricovero per cancro (Tabella S3) non hanno mostrato differenze sostanziali. Invece, nelle analisi di sensibilità che hanno utilizzato almeno 365 giorni, l'associazione del rischio di cancro con ≥ 1 dose di vaccino non era più significativa, mentre gli individui che hanno ricevuto ≥ 3 dosi hanno mostrato un rischio significativamente inferiore di ospedalizzazione (HR 0,90; 0,83-0,98; Tabella S4).

Ricoveri per cancro per sede

All'analisi univariata, i soggetti vaccinati hanno mostrato tassi più elevati di ricovero per cancro per colon-retto, mammella, vescica e tutti i tumori ematologici (questi ultimi solo per il confronto con il gruppo " ≥ 1 dose"; Tabella 2). I modelli multivariati hanno ampiamente confermato le analisi univariate. La vaccinazione con almeno una dose è stata significativamente associata a un rischio più elevato di ospedalizzazione per cancro del colon-retto (HR: 1,34; 1,00-1,80), cancro della mammella (HR: 1,54; 1,10-2,16) e cancro alla vescica (HR: 1,62; 1,07-2,45; Tabella 3). Dopo tre o più dosi di vaccino, sono stati osservati risultati simili per il cancro al seno (HR: 1,36; 1,08-1,72) e per il cancro alla vescica (HR: 1,43; 1,08-1,88).

Mentre il rischio più elevato di cancro alla vescica è stato osservato solo tra i maschi (Tabella S1), risultati contrastanti sono stati osservati quando

Tavella 2:Risultati principali, complessivi e in base allo stato del vaccino COVID-19.

	Complessivamente	Non vaccinato ^a	≥1 dose ^b	Non vaccinato ^c	≥3 dosi ^d
Morte per tutte le cause, N % (N)	296.015 2.20 (6512)	49.265 3.56 (1755)	246.750 1,93 (4757)	* 2.07 (1002)	48.512 1.30 (2385) *
Tutti i tumori, N % (N)	284.565 1.10 (3134)	48.120 0,85 (407)	236.445 1.15 (2727)	* 0,62 (294)	47.468 0,91 (1594) *
Cancro per sito^e					
Colon-retto	294.270 0,17 (488)	49.099 0,11 (56)	245.171 0,18 (432) †	48.367 0,09 (42)	182.582 0,15 (269) *
Polmone	295.485 0,15 (444)	49.200 0,14 (67)	246.285 0,15 (377)	48.466 0,11 (51)	183.570 0,12 (219)
Seno	293.407 0,12 (356)	49.023 0,08 (41)	244.384 0,13 (315) ‡	48.279 0,05 (25)	181.909 0,10 (184) †
Uterino, corpo	295.661 0,02 (64)	49.230 0,01 (6)	246.431 0,02 (58)	48.480 0,01 (5)	183.725 0,02 (32)
Ovarico	295.813 0,01 (44)	49.234 0,01 (4)	246.579 0,02 (40)	48.483 0,00 (1)	183.859 0,01 (18)
Prostata	294.949 0,07 (214)	49.202 0,07 (32)	245.747 0,07 (182)	48.450 0,05 (24)	183.065 0,06 (105)
Vescia	294.831 0,10 (292)	49.157 0,05 (26)	245.674 0,11 (266) *	48.416 0,03 (16)	183.0326 0,09 (172) *
Tiroide	295.383 0,03 (90)	49.214 0,02 (12)	246.169 0,03 (78)	48.459 0,02 (10)	183.491 0,02 (32)
Ematologico, tutto	295.067 0,14 (399)	49.148 0,10 (47)	245.919 0,14 (352) †	48.408 0,08 (37)	183.880 0,11 (198)

^aConfrontando i soggetti non vaccinati con quelli che hanno ricevuto almeno una dose, il follow-up è iniziato il 30 marzo 2021 per i soggetti non vaccinati e 90 giorni dopo la prima dose per i soggetti vaccinati. Tutti gli 11.549 tumori verificatisi prima delle date sopra indicate sono stati classificati come "tumori pregressi" ed esclusi dalle analisi.

^bSoggetti che hanno ricevuto ≥1 dose di vaccino COVID-19 tra il 1° gennaio 2021 e il 31 luglio 2023 (fine del follow-up).

^cConfrontando i soggetti non vaccinati con quelli che hanno ricevuto almeno tre dosi, il follow-up è iniziato il 28 settembre 2021 per i soggetti non vaccinati e 90 giorni dopo la terza dose per i soggetti vaccinati. Queste modifiche hanno avuto un impatto sul campione in diversi modi: (1) tutti i soggetti che hanno ricevuto solo una o due dosi e non avevano precedenti tumori sono stati esclusi da questo confronto; (2) i soggetti sono deceduti prima della terza dose (se vaccinati), o prima del 28 settembre 2021 (se non vaccinati), e sono stati quindi esclusi da questo confronto; (3) tutti i tumori verificatisi prima del 28 settembre 2021 (tra i non vaccinati) o prima della terza dose (per il gruppo "≥3 dosi") sono stati classificati come "tumori pregressi" ed esclusi dalle analisi. Pertanto, il campione complessivo e il numero complessivo di tumori erano diversi dal confronto "Non vaccinati rispetto a coloro che hanno ricevuto almeno una dose".

^dSoggetti che hanno ricevuto due o più dosi del vaccino, se JNJ-78436735 era uno dei vaccini somministrati, oppure tre o più dosi dei vaccini BNT162b2, mRNA-1273, ChAdOx1 nCoV-19 o NVX-CoV2373 durante il follow-up.

^eSoggetti con ≥1 ricovero ospedaliero (dal database SDO italiano) durante il follow-up, con i seguenti codici ICD-9-CM in qualsiasi campo diagnostico: 140.xx-172.xx o 174.xx-208.xx (qualsiasi tumore), 153.xx-154.xx (tumore del colon-retto), 162.xx (tumore del polmone), 174.xx (tumore della mammella), 182.xx (tumore dell'utero, corpo), 183.xx (tumore dell'ovaio), 185.xx (tumore della prostata), 188.xx (tumore della vescica), 193.xx (tumore della tiroide), 200.xx-208.xx (tumori ematologici).

* Valore P < 0,001 (test del chi quadrato) per il confronto tra individui non vaccinati e il gruppo "≥1 dose" o il gruppo "≥3 dosi".

†Valore p < 0,01 (test del chi quadrato) per il confronto tra individui non vaccinati e il gruppo "≥1 dose" o il gruppo "≥3 dosi".

‡Valore p < 0,05 (test del chi quadrato) per il confronto tra individui non vaccinati e il gruppo "≥1 dose" o il gruppo "≥3 dosi".

Le analisi sono state stratificate in base alla precedente infezione da SARS-CoV-2. Tra le persone senza una precedente infezione, è stata osservata un'associazione positiva e significativa tra vaccinazione e ricoveri ospedalieri per tumori di quattro sedi. Al contrario, tra coloro con una

infezione precedente, questa associazione era assente o negativa.

Inoltre, il rischio di ospedalizzazione è aumentato per i tumori della mammella e della vescica con qualsiasi tipo di vaccino, per i tumori ematologici con BNT162b2 o ChAdOx1 nCoV-19 e, infine, per i tumori del colon-

Tabella 3:Hazard ratio aggiustati (intervallo di confidenza al 95% – CI)undi mortalità per tutte le cause, di tutti i tumori e di tumori selezionati. Il gruppo non vaccinato è la categoria di riferimento per tutte le analisi.

	≥ 1 dose ^b HR (95% CI)	P*	≥ 3 dosi ^c HR (95% CI)	P*
Morte per tutte le cause	0,42 (0,39-0,44)	<0,001	0,65 (0,62-0,67)	<0,001
Tutti i tumori, ^d	1,23 (1,11-1,37)	<0,001	1,09 (1,02-1,16)	0,013
Cancro per sito ^d				
Colon-retto	1,35 (1,01-1,80)	0,046	1,14 (0,96-1,36)	0,14
Polmone	0,90 (0,68-1,18)	0,4	0,93 (0,79-1,11)	0,4
Seno	1,54 (1,10-2,16)	0,012	1,36 (1,08-1,72)	0,010
Uterino, corpo	1,77 (0,76-4,13)	0,19	1,20 (0,73-1,96)	0,5
Ovarico	1,71 (0,60-4,82)	0,3	1,86 (0,68-5,12)	0,23
Prostata	1,01 (0,68-1,49)	0,9	0,97 (0,76-1,23)	0,8
Vescia	1,62 (1,07-2,45)	0,022	1,43 (1,08-1,88)	0,011
Tiroide	1,58 (0,84-2,99)	0,18	0,97 (0,67-1,45)	0,9
Ematologico, tutto	1,31 (0,96-1,79)	0,09	1,07 (0,89-1,29)	0,5

unBasato su modelli di rischi proporzionali di Cox, aggiustati per sesso, età, diabete, ipertensione, malattie cardiovascolari o cerebrovascolari, broncopneumopatia cronica ostruttiva, malattie renali, stato infettivo e tumori precedenti (questi ultimi solo per la morte per tutte le cause, poiché tutte le persone con diagnosi di cancro fino al 31 dicembre 2020 sono state escluse dalle analisi sugli esiti del cancro).

^bConfrontando i soggetti non vaccinati con quelli che hanno ricevuto almeno una dose, il follow-up è iniziato il 30 marzo 2021 per i soggetti non vaccinati e 180 giorni dopo la prima dose per i soggetti vaccinati.

^cConfrontando i soggetti non vaccinati con quelli che hanno ricevuto almeno tre dosi, il follow-up è iniziato il 28 settembre 2021 per i soggetti non vaccinati e 180 giorni dopo la terza dose per i soggetti vaccinati.

^dSoggetti con almeno un ricovero ospedaliero (dal database italiano SDO degli abstract delle dimissioni amministrative) durante il follow-up, con i seguenti codici ICD-9-CM in qualsiasi campo diagnostico: 140.xx-172.xx o 174.xx-208.xx (qualsiasi tumore), 153.xx-154.xx (tumore del colon-retto), 162.xx (tumore del polmone), 174.xx (tumore della mammella), 182.xx (tumore dell'utero, corpo), 183.xx (tumore dell'ovaio), 185.xx (tumore della prostata), 188.xx (tumore della vescica), 193.xx (tumore della tiroide), 200.xx-208.xx (tumori ematologici).

* Test di Wald per la significatività dell'associazione tra vaccinazione con " ≥ 1 dose" o " ≥ 3 dosi" e gli esiti selezionati.

tumori del retto con un programma misto (Tabella S2). Non sono state riscontrate associazioni significative tra vaccinazione e ospedalizzazione per le neoplasie del polmone, delle ovaie e della tiroide, e non sono state rilevate discrepanze sostanziali nelle analisi di sensibilità con un tempo minimo di 90 giorni tra la vaccinazione e il primo ricovero (Tabella S3). È importante notare che, quando è stato impostato un tempo minimo di 365 giorni, mentre i ricoveri per tumore al seno e alla vescica hanno mantenuto la loro associazione positiva con ≥ 1 dose, i soggetti che hanno ricevuto ≥ 3 dosi hanno mostrato una probabilità significativamente inferiore di ospedalizzazione per tumore al polmone o alla prostata (Tabella S4). I risultati delle principali analisi multivariate che predicono il ricovero per tumore a 90, 180 e 365 giorni sono stati riassunti nella Figura 2.

DISCUSSIONE

In questo studio di coorte, che ha seguito tutti i residenti di una provincia italiana per un massimo di

30 mesi, vaccinazione contro SARS-CoV-2 hanno mostrato una forte associazione negativa con la mortalità per tutte le cause, mentre la probabilità di ricovero ospedaliero per cancro degli individui vaccinati variava sostanzialmente, a seconda dello stato dell'infezione, della sede del cancro e del tempo minimo di ritardo tra la vaccinazione e il cancro.

Sebbene vi siano abbondanti prove sull'efficacia della vaccinazione contro i decessi da COVID-19 (Acuti Martellucci et al., 2022; Flacco et al., 2021; Rosso et al., 2023; Wu et al., 2023), un numero crescente di studi ha riportato un impatto elevato contro la mortalità per tutte le cause e non COVID-19 (sebbene in calo nel tempo), in tutto il mondo (Horne et al., 2022; B. Liu et al., 2023; Pálinkás e Sándor, 2022; Xu et al., 2023) e nella stessa provincia (Flacco et al., 2022a; Rosso et al., 2023). Chiaramente, la riduzione del rischio del 40% nella mortalità per tutte le cause osservata nel nostro studio supera l'impatto che ci si potrebbe aspettare dall'

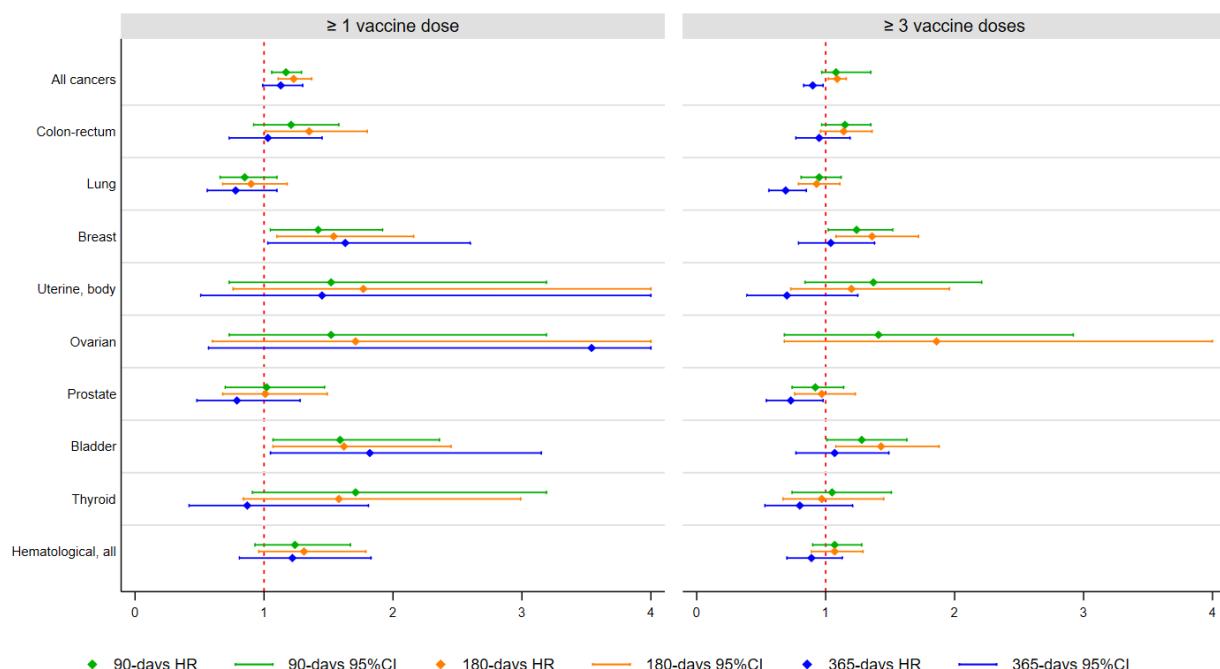


Figura 2: Rapporti di rischio aggiustati (HR) e intervalli di confidenza al 95% (IC) di ospedalizzazione per tutti i tumori e tumori selezionati, per esposizione a ≥ 1 o ≥ 3 dosi di vaccino per tempo di latenza. Il gruppo non vaccinato è la categoria di riferimento per tutte le analisi.

UN Basato sui modelli di rischi proporzionali di Cox, aggiustati per sesso, età, diabete, ipertensione, malattie cardiovascolari o cerebrovascolari, broncopneumopatia cronica ostruttiva, malattie renali e stato infettivo.

Confrontando i soggetti non vaccinati con quelli che hanno ricevuto almeno una dose, il follow-up è iniziato il 30 marzo 2021 per i soggetti non vaccinati e dopo i tempi di latenza selezionati dalla prima dose per i soggetti vaccinati. Confrontando i soggetti non vaccinati con quelli che hanno ricevuto almeno tre dosi, il follow-up è iniziato il 28 settembre 2021 per i soggetti non vaccinati e dopo i tempi di latenza selezionati dalla terza dose per i soggetti vaccinati.

riduzione della mortalità correlata al COVID-19, che si stima causi meno del 30% dell'eccesso di mortalità registrato in diversi paesi (Bielinski et al., 2024; Mostert et al., 2024; Wang et al., 2022). Tuttavia, come precedentemente riportato per questi e altri vaccini (Chung et al., 2021; Flacco et al., 2022a), questa discrepanza è stata probabilmente causata dal bias del vaccino sano (Høeg et al., 2023), poiché è noto che gli individui vaccinati hanno maggiori probabilità, rispetto a quelli non vaccinati, di presentare ulteriori caratteristiche non misurate che potrebbero proteggerli dalla morte (Remschmidt et al., 2015).

Per quanto riguarda l'associazione osservata tra la vaccinazione contro SARS-CoV-2 e i tassi di incidenza del cancro, sia positivi che negativi, oltre ai resoconti aneddotici (Eens et al., 2023; Goldman et al., 2021; Kyriakopoulos et al., 2023; Mizutani et al., 2022; Olszewska et al.,

2024; Zamfir et al., 2022) nessuno studio pubblicato ha precedentemente valutato la potenziale associazione tra rischio di cancro e stato vaccinale, e solo uno studio ha indagato il possibile impatto dei vaccini COVID-19 sulla mortalità per cancro (Fedeli et al., 2024). Questa analisi ha rilevato tassi di mortalità per cancro più elevati nel 2021 e nel 2022 rispetto al 2020 negli Stati Uniti (Fedeli et al., 2024). Tuttavia, questo studio non ha confrontato direttamente soggetti vaccinati con soggetti non vaccinati, e l'aumento della mortalità per cancro potrebbe chiaramente essere dovuto a un effetto diretto dell'infezione da SARS-CoV-2, nonché ai ritardi nei sistemi diagnostici del cancro osservati durante la pandemia (Muka et al., 2023). Nel presente studio, sebbene non si possano escludere ritardi diagnostici e ulteriori fattori confondenti, va anche menzionato che il pregiudizio del vaccinato sano, analogamente a come probabilmente porta a una sovrastima dell'efficacia del vaccino contro tutti i tipi di vaccini,

causare morte, potrebbe anche portare a una sottostima del potenziale impatto negativo della vaccinazione sull'ospedalizzazione dovuta al cancro. Infatti, lo stile di vita più sano tipicamente associato alla vaccinazione può ridurre il rischio di carcinomi correlati allo stile di vita.

Con l'obiettivo di verificare il potenziale effetto sia della vaccinazione che dell'infezione naturale (Jahankhani et al., 2023; Roncati et al., 2023), lo stato di infezione è stato utilizzato per aggiustare tutti i modelli multivariati, insieme ad età, sesso e comorbilità selezionate. Quando le analisi sono state stratificate per stato di infezione, i risultati sono stati nettamente diversi tra gli infetti e i non infetti: nelle analisi limitate alle persone senza un'infezione certificata da SARS-CoV-2 (registrata almeno sei mesi prima della diagnosi di cancro), i soggetti vaccinati hanno mostrato un piccolo ma significativo aumento dei nuovi ricoveri ospedalieri per cancro. Al contrario, non è stata osservata alcuna associazione tra vaccini e cancro tra gli individui con una precedente infezione registrata. Anche se non potessimo escludere un potenziale ruolo dei vaccini al di là dell'infezione da SARS-CoV-2, differenze così marcate in base allo stato dell'infezione dovrebbero essere interpretate con cautela: mentre è possibile che la sieropositività possa modulare la risposta alla vaccinazione (Chambers et al., 2024; Leung, 2022), o che l'infezione stessa possa modulare la risposta immunitaria alle cellule tumorali (Xianpeng Liu et al., 2024), è anche vero che nell'ambito dello studio i requisiti per i test e la vaccinazione contro SARS-CoV-2 sono cambiati frequentemente (Governo italiano, 2022), e una parte sconosciuta di coloro che sono risultati non infetti probabilmente non è stata testata (Flacco et al., 2022b).

Le argomentazioni teoriche a supporto di una potenziale azione tumorigenica dei vaccini a mRNA anti-SARS-CoV-2 sono state riportate in quattro revisioni, che hanno raccolto evidenze da studi sulle risposte biologiche alla vaccinazione negli animali e nell'uomo (Igyártó e Qin, 2024; Polykretis et al., 2023; Seneff et al., 2022; Valdes Angues e Perea Bustos, 2023). Secondo questi autori, la vaccinazione può promuovere o accelerare il processo multi-hit oncogenico attraverso

i seguenti meccanismi: (1) pro-effetti infiammatori e tumorigenici innescati dall'mRNA del vaccino e dalla proteina Spike indotta dal vaccino, sia a livello sistematico che sulle superfici mucose come l'intestino (Kobbe et al., 2024; Nascimento et al., 2024; Parry et al., 2023; Rubio-Casillas et al., 2024; Zeng et al., 2022); (2) azione pro-infiammatoria degli LNP, la cui biodistribuzione è stata riportata per quasi tutti gli organi (Bahl et al., 2017; Fertig et al., 2022; Hanna et al., 2023; Maruggi et al., 2022; Ng et al., 2022; Pateev et al., 2023); (3) traduzione alterata del microRNA cellulare; (4) ridotta attività dell'interferone di tipo 1 (Franco et al., 2023); e infine (5) linfopenia, osservata anche da Sing et al. (Sing et al., 2022), probabilmente correlata a un segnale citochinico intempestivo che inattiva le cellule T (Igyártó e Qin, 2024). In particolare, la linfopenia e l'azione pro-infiammatoria dell'mRNA sono state segnalate anche per l'infezione da SARS-CoV-2 (Valdes Angues e Perea Bustos, 2023).

Infatti, diverse pubblicazioni hanno riportato diverse manifestazioni legate a una deregolamentazione del sistema immunitario in seguito alla vaccinazione contro SARS-CoV-2 (Chen et al., 2022; Cinicola et al., 2022; Federico, 2024; Jung et al., 2024; Sacchi et al., 2023). Ad esempio, è stato scoperto che i vaccini a mRNA sono associati a eventi avversi immunomediatori come riacutizzazioni di herpes zoster (Fathy et al., 2022; Nelli et al., 2024), trombocitopenia immune e altri disturbi ematologici autoimmuni (Barda et al., 2021; Mingot-Castellano et al., 2022), e anche manifestazioni neurologiche, otorinolaringoiatriche, renali, cutanee, oculari e tiroidee (Ahmed et al., 2022; Colizza et al., 2022; Habot-Wilner et al., 2023; Hosseini e Askari, 2023; Kuziez et al., 2023; McMahon et al., 2021; Meo et al., 2024; Şendur et al., 2023; Zhang et al. al., 2022). Inoltre, è stato scoperto che il vaccino vettoriale adenovirus induce trombocitopenia, trombosi e sindrome da perdita capillare (Dabbiru et al., 2023; Faksova et al., 2024; Ruggiero et al., 2022). Infine, un'ultima ipotesi che necessita di convalida è stata proposta, ad oggi, da due articoli preprint.

(McKernan et al., 2023; Speicher et al., 2023). In particolare, i vaccini BNT162b2 e mRNA-1273 potrebbero essere contaminati da quantità rilevabili di DNA, che probabilmente promuovono l'oncogenesi (Rotondo et al., 2019). Come accennato in precedenza, tutte queste teorie necessitano di convalida e, combinate con i risultati contrastanti del presente studio di coorte, richiedono fortemente ulteriori indagini, fornendo indicazioni per future direzioni di ricerca.

Per quanto riguarda le differenze osservate nella localizzazione del tumore, la ricerca sul potenziale impatto della vaccinazione a livello d'organo è ancora in fase iniziale. Secondo le scarse evidenze disponibili, l'mRNA del vaccino è stato rilevato nel latte materno umano (Hanna et al., 2023; Yeo et al., 2022), sono state osservate alterazioni nel proteoma urinario e nell'immunità urologica (Pan et al., 2022; Shim et al., 2023) ed è stato ipotizzato un potenziale ruolo nella patogenesi delle neoplasie ematologiche (Gentilini et al., 2024; Olszewska et al., 2024). È interessante notare che il genere non sembra influenzare né le risposte cellulari né quelle umorali ai vaccini anti-SARS-CoV-2 (Chambers et al., 2024), pertanto la differenza di genere nel rischio di ospedalizzazione per cancro dovrà essere esplorata in studi futuri.

Come per la mortalità per tutte le cause, è possibile che variabili non misurate abbiano influenzato i risultati sull'ospedalizzazione per cancro: in particolare, poiché i vaccinati potrebbero essere più inclini rispetto ai non vaccinati a cercare assistenza sanitaria (McElfish et al., 2023; Oancea e Watson, 2019), potrebbero anche avere maggiori probabilità di ricevere una diagnosi di cancro, il che potrebbe spiegare il tasso di ospedalizzazione più elevato osservato in alcune analisi. Inoltre, la pandemia di SARS-CoV-2 è stata caratterizzata da un'ondata di sfiducia nei sistemi sanitari (Biswas et al., 2021), che potrebbe aver potenzialmente influenzato sia la probabilità di essere vaccinati che di essere ricoverati per cancro (Fenta et al., 2023), e potrebbe contribuire a spiegare i risultati di un'associazione positiva tra vaccinazione contro il COVID-19 e ricovero per cancro. Ciò è in linea anche con un altro risultato dello studio: il rischio di essere ricoverati in ospedale.

L'incidenza di tumori diagnosticati era più elevata negli individui che avevano ricevuto almeno una dose di vaccino, rispetto ai non vaccinati, ma non aumentava quando le analisi venivano limitate a coloro esposti ad almeno tre dosi. Tale apparente mancanza di correlazione dose-risposta potrebbe mettere in discussione l'ipotesi di oncogenesi, suggerendo che le associazioni osservate siano da attribuire a fattori confondenti non misurati, o semplicemente indicare che una singola dose potrebbe essere sufficiente a innescare la potenziale azione tumorigenica.

Nel complesso, poiché questo è il primo studio a segnalare un rischio significativamente più elevato di ospedalizzazione per cancro dopo la vaccinazione anti-SARS-CoV-2 in alcune delle analisi, tutte le ipotesi sulla plausibilità biologica e sulle potenziali spiegazioni di tale associazione devono essere considerate provvisorie.

Punti di forza e limiti

Questo studio ha esaminato l'intera popolazione di una provincia italiana, pari a quasi 300.000 individui, e ha utilizzato set di dati sanitari ufficiali per registrare tutti i ricoveri, i vaccini, i tamponi e i dati demografici dall'inizio della campagna vaccinale, per un follow-up massimo di 30 mesi. Tuttavia, lo studio presenta anche importanti limitazioni che meritano di essere menzionate. In primo luogo, come discusso in precedenza, analogamente a tutti gli studi osservazionali, non si possono escludere confondimenti residui. In secondo luogo, sebbene le dimissioni ospedaliere (SDO) rappresentino una delle principali fonti di dati per stimare l'incidenza delle diagnosi di cancro nei registri tumori italiani (Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro, 2024; Tognazzo et al., 2014), se utilizzate da sole rappresentano solo un indicatore del totale dei nuovi casi di cancro. Tuttavia, i registri tumori italiani elaborano attualmente i dati con un ritardo medio di 3-5 anni, con i dati individuali per l'anno 2024 disponibili non prima del 2028, motivando l'uso delle sole schede di dimissione ospedaliera, sebbene subottimale, per stimare le diagnosi di cancro in Italia (Parazzini et al., 2017; Piscitelli et al., 2009) e in altri paesi (Ji et al., 2012; Lee et al., 2022; Porter et al., 1984).

In terzo luogo, poiché lo stato di fumatore era sconosciuto, l'associazione tra vaccinazione e incidenza di cancro potrebbe essere sovrastimata nel caso in cui l'assunzione del vaccino fosse positivamente associata al fumo. Purtroppo, il Sistema Sanitario Nazionale italiano non raccoglie regolarmente dati sullo stato di fumatore e su altri potenziali fattori confondenti (ad esempio, l'alfabetizzazione sanitaria, che consentirebbe una valutazione del bias dei vaccinati sani). Tuttavia, rispetto ai non fumatori, è stato riportato che i fumatori avevano una probabilità minore o uguale di vaccinarsi contro il SARS-CoV-2 (Ebrahimi Kalan et al., 2023; Jackson et al., 2021; Lastrucci et al., 2022). In quarto luogo, sebbene siano stati registrati tutti i decessi, la mancanza di dati anatomico-patologici potrebbe aver portato alla mancata rilevazione di alcuni tumori, poiché alcuni individui con neoplasie in fase iniziale potrebbero non aver necessariamente bisogno di ricovero ospedaliero. Poiché la presente valutazione non ha rilevato questi tumori diagnosticati tramite patologia, l'associazione positiva osservata tra vaccini anti-SARS-CoV-2 e ricoveri ospedalieri per cancro potrebbe derivare da una maggiore adesione alla vaccinazione tra i pazienti ricoverati; sono necessari ulteriori dati per verificare questa ipotesi.

Idealmente, studi futuri dovrebbero valutare la potenziale associazione tra vaccinazione e incidenza del cancro attraverso analisi di linkage dei dati sulla vaccinazione contro il SARS-CoV-2, dei dati sull'incidenza del cancro provenienti dai registri tumori e delle informazioni sui potenziali fattori confondenti fornite dai medici di medicina generale. Queste fonti di dati, su una popolazione sufficientemente ampia, consentono di acquisire tutte le diagnosi di cancro (sia dai ricoveri ospedalieri che dagli esami istologici) e di adattarle ai comportamenti legati allo stile di vita (forniti dai medici di medicina generale). In Italia, tuttavia, i dati dei registri tumori sono in genere disponibili con il lungo ritardo sopra menzionato e i dataset dei medici di medicina generale spesso mancano di informazioni di base (Manzoli et al., 2010) e richiedono accordi specifici e costosi per essere accessibili.

CONCLUSIONI

I soggetti che hanno ricevuto il vaccino contro SARS-CoV-2 hanno mostrato quasi la metà del rischio di morte per tutte le cause dopo un follow-up mediano di

25 mesi. Abbiamo anche osservato un'associazione incostante tra vaccinazione contro il COVID-19 e ricovero ospedaliero per cancro, a seconda dello stato dell'infezione, della sede del tumore e del tempo minimo di latenza tra vaccinazione e cancro. Poiché i risultati potrebbero essere influenzati dall'effetto confondente di un utilizzo differenziale dell'assistenza sanitaria da parte degli individui vaccinati, devono essere considerati preliminari e sono sicuramente necessari ulteriori dati per chiarire la potenziale associazione tra cancro e vaccinazione contro il COVID-19.

Materiali supplementari

Tabella S1: Hazard ratio aggiustati (intervallo di confidenza al 95% - IC) di morte per tutte le cause, tutti i tumori e tumori selezionati, stratificati per sesso e stato di infezione. Il gruppo non vaccinato è la categoria di riferimento per tutte le analisi. Tabella S2: Hazard ratio aggiustati (intervallo di confidenza al 95% - IC) di morte per tutte le cause, tutti i tumori e tumori selezionati, stratificati per tipo di vaccino. Il gruppo non vaccinato è la categoria di riferimento per tutte le analisi. Tabella S3: Hazard ratio aggiustati (intervallo di confidenza al 95% - IC) di tutti i tumori e tumori selezionati. Il gruppo non vaccinato è la categoria di riferimento per tutte le analisi. Analisi di sensibilità che adottano un diverso inizio del follow-up: aggiungendo un periodo minimo di 90 giorni, invece di 180, dall'inizio della campagna vaccinale (o dalla prima o terza dose di vaccino) e dal possibile esito. Tabella S4: Hazard ratio aggiustati (intervallo di confidenza al 95% - CI) di tutti i tumori e tumori selezionati. Il gruppo non vaccinato è la categoria di riferimento per tutte le analisi. Analisi di sensibilità che adottano un diverso inizio del follow-up: aggiungendo un periodo minimo di 395 giorni, anziché 180, dall'inizio della campagna vaccinale (o dalla prima o terza dose di vaccino) e il possibile esito.

Contributi degli autori

Concettualizzazione, CAM, MEF e LM; metodologia, AC, EZ, MF e CAM; software, RC, MDB e GDM; convalida, MEF, LM e RDL; analisi formale, MDB e

GDM; indagine, AC, EZ, MF e RC; risorse, GS e RDL; cura dei dati, RC, MDB e GDM; scrittura – preparazione della bozza originale, CAM, AC, EZ e MF; scrittura – revisione e editing, LM e MEF; supervisione, GS e LM; amministrazione del progetto, GS, RDL e MEF. Tutti gli autori hanno letto e accettato la versione pubblicata del manoscritto.

Intelligenza artificiale (IA) - Tecnologia assistita

Nessuno di questi è stato utilizzato in nessuna fase di questo lavoro.

Finanziamento

Questa ricerca non ha ricevuto finanziamenti esterni ing.

Dichiarazione del Comitato di revisione istituzionale

Lo studio è stato condotto in conformità alla Dichiarazione di Helsinki e approvato dal Comitato Etico della Regione Emilia-Romagna (codice protocollo 287, approvato il 24 marzo 2020).

Dichiarazione di consenso informato

Il consenso del paziente è stato revocato a causa della natura retrospettiva e pseudo-anonimizzata dei dati. In conformità con il Regolamento generale sulla protezione dei dati (GDPR) dell'Unione Europea, tutti i set di dati sono stati pseudo-anonimizzati (utilizzando un codice identificativo univoco per ciascun soggetto in ciascun set di dati) e analizzati dagli uffici del Servizio Sanitario Nazionale prima dell'accesso degli autori. Tutti i dati relativi a indirizzo, numero di telefono, e-mail, data di nascita, centro vaccinale, sede ospedaliera, laboratorio per i tamponi e comune di residenza sono stati trattati con la massima riservatezza.

Non tutti i soggetti sono stati forniti agli autori e il codice identificativo criptato non è stato invertito dagli uffici regionali (la criptazione è stata effettuata in due fasi assegnando codici casuali per ciascun codice fiscale nel database demografico e i codici intermedi sono stati eliminati). RC e MDB hanno eseguito l'elaborazione dei dati e hanno l'autorizzazione a rilasciare dati grezzi anonimizzati su richiesta.

Dichiarazione di disponibilità dei dati

I dati utilizzati per questo studio sono disponibili presso l'autore corrispondente su richiesta ragionevole.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano che non vi sono conflitti di interesse est.

RIFERIMENTI

Acuti Martellucci C, Flacco ME, Soldato G, Di Martino G, Carota R, Caponetti A, et al. Efficacia dei vaccini COVID-19 nella popolazione generale di una regione italiana prima e durante l'ondata di Omicron. *Vaccini* (Basilea). 2022;10(5):662.

Ahmed SH, Waseem S, Shaikh TG, Qadir NA, Siddiqui SA, Ullah I, et al. Tinnito associato al vaccino SARS-CoV-2: una revisione. *Ann Med Surg* (Londra). 2022;75:103293.

AIRTUM, AIOM. [I numeri del cancro in Italia 2023]. Ottobre 2023. Disponibile su: <https://www.registri-tumori.it/cms/pubblicazioni/inumeri-del-cancro-italia-2023>. Consultato il 28 ottobre 2024.

Bahl K, Senn JJ, Yuzhakov O, Bulychev A, Brito LA, Hassett KJ, et al. Dimostrazione preclinica e clinica dell'immunogenicità dei vaccini a mRNA contro i virus influenzali H10N8 e H7N9. *Mol Ther*. 2017;25(6):1316-27.

Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R, et al. Sicurezza del vaccino Covid-19 mRNA BNT162b2 in un contesto nazionale. *N inglese J Med*. 2021;385(12):1078-90.

Bielinski SJ, Manemann SM, Lopes GS, Jiang R, Weston SA, Reichard RR, et al. L'importanza di stimare i decessi in eccesso a livello regionale durante il COVID 19 Pandemia. *Maionese Clinica Proc*. 2024;99(3):437-44.

Biswas MR, Alzubaidi MS, Shah U, Abd-Alrazaq AA, Shah Z. Una revisione di scoping per scoprire l'esitazione vaccinale contro il COVID-19 a livello mondiale e i suoi determinanti sottostanti. *Vaccini* (Basilea). 2021;9(11):1243.

Boker LK, Fluss R, Dichtiar R, Rosenberg A, Ben-Lassan M, Huppert A. Il vaccino Pfizer COVID19 non è associato a eventi cardiovascolari acuti escludendo la miocardite: uno studio nazionale di casi autocontrollati. *Isr J Health Policy Res*. 2024;13(1):23.

- Chambers ES, Cai W, Vivaldi G, Jolliffe DA, Perdek N, Li W, et al. Influenza dei determinanti individuali, incluso il tipo di vaccino, sulle risposte cellulari e umorali alla vaccinazione contro SARS-CoV-2. *NPJ Vaccines*. 2024;9(1):87.
- Chen Y, Xu Z, Wang P, Li XM, Shuai ZW, Ye DQ, et al. Fenomeni autoimmuni di nuova insorgenza post-vaccinazione COVID-19. *Immunologia*. 2022;165(4):386-401.
- Cheng H, Peng Z, Luo W, Si S, Mo M, Zhou H, et al. Efficacia e sicurezza dei vaccini COVID-19 negli studi di fase III: una meta-analisi. *Vaccini* (Basilea). 2021;9(6):582.
- Choi JY, Lee Y, Park NG, Kim MS, Rhie SJ. Segnali di sicurezza gravi e caratteristiche predittive a seguito di vaccini mRNA contro il COVID-19 utilizzando il sistema di segnalazione degli eventi avversi dei vaccini. *Pharmaceuticals* (Basilea). 2024;17(3):356.
- Chung H, Buchan SA, Campigotto A, Campitelli MA, Crowcroft NS, Dubey V, et al. Efficacia del vaccino antinfluenzale contro la mortalità per tutte le cause in seguito a influenza confermata in laboratorio negli anziani, stagioni 2010-2011 a 2015-2016 in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis*. 2021;73(5):e1191-e9.
- Cinicola BL, Piano Mortari E, Zicari AM, Agrati C, Bordoni V, Albano C, et al. Il vaccino BNT162b2 induce memoria immunitaria umorale e cellulare al ceppo di Wuhan di SARS-CoV-2 e alla variante Omicron nei bambini di età compresa tra 5 e 11 anni. *Front Immunol*. 2022;13:1094727.
- Colizza A, Ralli M, Turchetta R, Minni A, Greco A, de Vincentiis M. Eventi avversi di otorinolaringoiatria a seguito dei vaccini COVID-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(11):4113-6.
- Copland E, Patone M, Saatci D, Handunnetthi L, Hirst J, Hunt DPJ, et al. Risultati di sicurezza a seguito della vaccinazione e dell'infezione da COVID-19 in 5,1 milioni di bambini in Inghilterra. *Nat Commun*. 2024;15(1):3822.
- Dabbiru VAS, Müller L, Schönborn L, Greinacher A. Trombocitopenia e trombosi immunitarie indotte da vaccino (VITT): approfondimenti da casi clinici, studi in vitro e modelli murini. *J Clin Med*. 2023;12(19):6126.
- Dorajoo SR, Tan HX, Teo CHD, Neo JW, Koon YL, Ng JJA et al. Sorveglianza di sicurezza a livello nazionale dei vaccini mRNA COVID-19 dopo la serie primaria e la prima vaccinazione di richiamo a Singapore. *Vaccino X*. 2023;15:100419.
- Ebrahimi Kalan M, Jebai R, Li W, Gautam P, Alemohammad SY, Mortazavizadeh Z, et al. COVID-19 e consumo di prodotti del tabacco tra gli adulti statunitensi, National Health Interview Survey 2021. *Health Sci Rep*. 2023;6(9):e1542.
- Eens S, Van Hecke M, Favere K, Tousseyn T, Guns PJ, Roskams T, et al. Linfoma linfoblastico a cellule B dopo somministrazione endovenosa di un booster di mRNA BNT162b2 in un topo BALB/c: un caso clinico. *Front Oncol*. 2023;13:1158124.
- Agenzia europea per i medicinali. Rapporto di valutazione - Comirnaty. Amsterdam 2021. Disponibile all'indirizzo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessmentreport_en.pdf. Consultato il 28 ottobre 2024.
- Faksova K, Walsh D, Jiang Y, Griffin J, Phillips A, Gentile A, et al. Vaccini COVID-19 ed eventi avversi di particolare interesse: uno studio di coorte multinazionale del Global Vaccine Data Network (GVDN) su 99 milioni di individui vaccinati. *Vaccino*. 2024;42(9):2200-11.
- Fan M, Lai FTT, Cheng FWT, Tsie NTY, Li X, Wan EYF, et al. Rischio di cardite dopo tre dosi di vaccino contro il Covid-19 con mRNA (BNT162b2) o vaccino inattivato (CoronaVac): una serie di casi autocontrollati e uno studio caso-controllo. *Lancet Reg Health West Pac*. 2023;35:100745.
- Fathy RA, McMahon DE, Lee C, Chamberlin GC, Rosenbach M, Lipoff JB, et al. Riattivazione del virus varicella-zoster e herpes simplex dopo vaccinazione COVID-19: una revisione di 40 casi in un registro dermatologico internazionale. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(1):e6-e9.
- Fedeli U, Barbiellini Amidei C, Han X, Jemal A. Cambiamenti nella mortalità correlata al cancro durante la pandemia di COVID-19 negli Stati Uniti. *Int J Cancer*. 2024;154(10):1703-8.
- Federico M. Gli svantaggi immunologici associati alla potente traduzione dell'attuale mRNA del vaccino COVID-19 possono essere superati dai vaccini mucosali. *Vaccini* (Basilea). 2024;12(11):1281.
- Fendler A, de Vries EGE, GeurtsvanKessel CH, Haanen JB, Wörmann B, Turajlic S, et al. Vaccini COVID-19 in pazienti affetti da cancro: immunogenicità, efficacia e sicurezza. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19(6):385-401.
- Fenta ET, Tiruneh MG, Delie AM, Kidie AA, Ayal BG, Limen LW, et al. Alfabetizzazione sanitaria e accettazione del vaccino COVID-19 in tutto il mondo: una revisione sistematica. *SAGEOpenMed*. 2023;11:20503121231197869.

- Fertig TE, Chitoiu L, Marta DS, Ionescu VS, Cismasiu VB, Radu E, et al. L'mRNA del vaccino può essere rilevato nel sangue 15 giorni dopo la vaccinazione. *Biomedicine*. 2022;10(7).
- Flacco ME, Soldato G, Acuti Martellucci C, Carota R, Di Luzio R, Caponetti A, et al. Stime provvisorie dell'efficacia del vaccino COVID-19 in un contesto di vaccinazione di massa: dati da una provincia italiana. *Vaccini (Basilea)*. 2021;9(6):628.
- Flacco ME, Acuti Martellucci C, Soldato G, Di Martino G, Carota R, De Benedictis M, et al. La vaccinazione contro il COVID-19 non ha aumentato il rischio di eventi avversi gravi potenzialmente correlati: studio di coorte di 18 mesi in una provincia italiana. *Vaccini (Basilea)*. 2022a;11(1):31.
- Flacco ME, Soldato G, Acuti Martellucci C, Di Martino G, Carota R, Caponetti A, et al. Rischio di reinfezione da SARS-CoV-2 18 mesi dopo l'infezione primaria: studio osservazionale a livello di popolazione. *FrontPublic Health*. 2022b;10:884121.
- Franco A, Song J, Chambers C, Sette A, Grifoni A. Le cellule T regolatrici (Treg) specifiche per la proteina spike del SARS-CoV-2 si espandono e sviluppano memoria nei soggetti vaccinati, suggerendo un ruolo della regolazione immunitaria nella prevenzione dei sintomi gravi del COVID-19. *Autoimmunità*. 2023;56(1):2259133.
- Gentilini P, Lindsay JC, Konishi N, Fukushima M, Polykretis P. Un caso clinico di leucemia linfoblastica acuta (ALL)/linfoma linfoblastico (LBL) dopo la seconda dose di Comirnaty®: un'analisi del potenziale meccanismo patogeno basata sulla letteratura esistente. Preprint aprile 2024. Disponibile da: www.preprints.org/manuscript/202403.1661/v2. Accesso il 4 novembre 2024.
- Goldman S, Bron D, Tousseyn T, Vieras I, Dewispelaere L, Heimann P, et al. Rapida progressione del linfoma angioimmunoblastico a cellule T dopo la dose di richiamo del vaccino mRNA BNT162b2: un caso clinico. *Front Med (Losanna)*. 2021;8:798095.
- Habot-Wilner Z, Neri P, Okada AA, Agrawal R, Xin Le N, Cohen S, et al. Uveite associata al vaccino COVID. *Ocul Immunol Inflamm*. 2023;31(6):1198-205.
- Hanna N, De Mejia CM, Heffes-Doon A, Lin X, Botros B, Gurzenda E, et al. Biodistribuzione dei vaccini mRNA COVID-19 nel latte materno umano. *EBioMedicina*. 2023;96:104800.
- Høeg T, Duriseti R, Prasad V. Potenziale "bias del vaccino sano" in uno studio sul vaccino BNT162b2 contro Covid-19. *N Engl JMed*. 2023;389(3):284-5.
- Horne EMF, Hulme WJ, Keogh RH, Palmer TM, Williamson EJ, Parker EPK et al. Efficacia in calo dei vaccini BNT162b2 e ChAdOx1 contro il Covid-19 a sei mesi dalla seconda dose: studio di coorte OpenSAFELY che utilizza cartelle cliniche elettroniche collegate. *BMJ*. 2022;378:e071249.
- Hosmer D, Lemeshow S, [a cura di]. Analisi di sopravvivenza applicata. New York, NY, USA: John Wiley and Sons; 1999.
- Hosseini R, Askari N. Una revisione degli effetti collaterali neurologici della vaccinazione contro il COVID-19. *Eur J Med Res*. 2023;28(1):102.
- Igyártó BZ, Qin Z. I vaccini mRNA-LNP: il buono, il brutto e il cattivo? *Front Immunol*. 2024;15:1336906.
- Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro. Cancer Today - Dati e Metodi. 2024. Disponibile da: <https://gco.iarc.who.int/today/en/data-sources-metodi>. Consultato il 4 novembre 2024.
- Governo italiano. Decreto Legge: Misure Urgenti per Fronteggiare L'emergenza COVID-19, in Particolare Nei Luoghi Di Lavoro, Nelle Scuole E Negli Istituti Della Formazione Superiore. [Norma giuridica: misure urgenti per rispondere all'emergenza COVID-19, in particolare nei luoghi di lavoro, nelle scuole e negli istituti di istruzione superiore]. Roma 2022.
- Jackson SE, Paul E, Brown J, Steptoe A, Fancourt D. Atteggiamenti negativi sui vaccini e intenzioni di vaccinarsi contro il Covid-19 in relazione allo stato di fumatore: un'indagine sulla popolazione adulta del Regno Unito. *Nicotine Tob Res*. 2021;23(9):1623-8.
- Jahankhani K, Ahangari F, Adcock IM, Mortaz E. Possibile capacità cancerogena del COVID-19: il SARS-CoV-2 è un agente oncogeno? *Biochimie*. 2023;213:130-8.
- Ji J, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Comparabilità dell'identificazione del cancro tra registro dei decessi, registro dei tumori e registro delle dimissioni ospedaliere. *Int J Cancer*. 2012;131(9):2085-93.
- Jung SW, Jeon JJ, Kim YH, Choe SJ, Lee S. Rischio a lungo termine di malattie autoimmuni dopo la vaccinazione SARS-CoV2 basata su mRNA in uno studio di coorte basato sulla popolazione coreana, a livello nazionale. *Nat Commun*. 2024;15(1):6181.
- Kesselheim AS, Darrow JJ, Kulldorff M, Brown BL, Mitra-Majumdar M, Lee CC, et al. Una panoramica sullo sviluppo, l'approvazione e la regolamentazione dei vaccini, con implicazioni per il COVID-19. *Health Aff (Millwood)*. 2021;40(1):25-32.

- Kobbe R, Rau C, Schulze-Sturm U, Stahl F, Fonseca-Brito L, Diemert A, et al. Induzione ritardata di anticorpi IgG4 non infiammatori specifici per la Spike SARS-CoV-2 rilevati 1 anno dopo il vaccino BNT162b2 zione nei bambini. *Pediatr Infect Dis J. Practitioners* 2024;43(12):1200-3.
- Kumar A, Miller DC, Sun Y, Arnold BF, Acharya NR. Rischio di uveite non infettiva dopo la vaccinazione contro la malattia da coronavirus 2019 in un database di reclami degli Stati Uniti. *Oftalmologia*. 2023;130(12):1269-78.
- Kuziez L, Eleiwa TK, Chauhan MZ, Sallam AB, Elhusseiny AM, Saeed HN. Eventi avversi corneali associati alla vaccinazione contro SARS-CoV-2/COVID-19: una revisione sistematica. *Vaccini (Basilea)*. 2023;11(1):166.
- Kyriakopoulos AM, Nigh G, McCullough PA, Olivier MD, Seneff S. Paralisi di Bell o carcinoma basaloide infiltrante aggressivo dopo vaccinazione a mRNA per COVID-19? Un caso clinico e revisione della letteratura. *EXCLI J*. 2023;22:992-1011.
- Lastrucci V, Lorini C, Stacchini L, Stanganelli E, Guida A, Radi A, et al. Determinanti dell'effettiva assunzione del vaccino COVID-19 in un gruppo di lavoratori essenziali: uno studio longitudinale basato sull'area nella provincia di Prato, Italia. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(20):13216.
- Lee K, Kang S, Hwang J. Caratteristiche e comorbilità dei pazienti affetti da cancro ai polmoni utilizzando i dati dell'indagine approfondita sulle lesioni al momento delle dimissioni ospedaliere della Corea. *J Epidemiol Glob Health*. 2022;12(3):258-66.
- Leung JSM. Interazione tra microbiota intestinale e COVID-19 e i suoi vaccini. *World J Gastroenterol*. 2022;28(40):5801-6.
- Liu B, Stepien S, Dobbins T, Gidding H, Henry D, Korda R, et al. Efficacia della vaccinazione contro il COVID-19 contro la mortalità specifica per COVID-19 e per tutte le cause negli anziani australiani: uno studio di popolazione. *Lancet Reg Health West Pac*. 2023;40:100928.
- Liu X, Ren Z, Tan C, Núñez-Santana FL, Kelly ME, Yan Y, et al. I monociti non classici CCR2+ inducibili mediano la regressione delle metastasi tumorali. *The J Clin Invest*. 2024;134(22):e179527.
- Lo Re V, 3°, Klungel OH, Chan KA, Panozzo CA, Zhou W, Winterstein AG. Distribuzione globale del vaccino contro il COVID-19 e sorveglianza della sicurezza: come tenere il passo. *BMJ*. 2021;373:n1416.
- Mahasing C, Doungngern P, Jaipong R, Nonmuti P, Chimmanee J, Wongsawat J, et al. Miocardite e pericardite in seguito alla vaccinazione COVID-19 in Tailandia. *Vaccini (Basilea)*. 2023;11(4):749.
- Manzoli L, Palumbo W, Ruotolo P, Panella M, Mezzetti A, Di Stanislao F. Rischio cardiovascolare della popolazione generale valutato attraverso le carte SCORE e CUORE: un'ampia indagine della General from Abruzzo, Italy. *Int J Cardiol*. 2010;144(1):47-52.
- Maruggi G, Mallett CP, Westerbeck JW, Chen T, Lofano G, Friedrich K, et al. Un candidato vaccino mRNA autoamplificante contro il SARS-CoV-2 induce un'immunità protettiva sicura e robusta nei modelli preclinici. *Mol Ther*. 2022;30(5):1897-912.
- McElfish PA, Selig JP, Scott AJ, Rowland B, Willis DE, Reece S, et al. Associazioni tra esitazione generale ai vaccini e accesso all'assistenza sanitaria tra gli abitanti dell'Arkansas. *J Gen Intern Med*. 2023;38(4):841-7.
- McKernan K, Helbert Y, Kane LT, McLaughlin S. Il sequenziamento dei vaccini bivalenti Moderna e Pfizer a mRNA rivela quantità di dsDNA del vettore di espressione da nanogrammi a microgrammi per dose. OSF ottobre 2023. Disponibile su: osf.io/b9t7m_v1. Consultato il 4 novembre 2024.
- McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, Lipoff JB, Moustafa D, Tyagi A, et al. Reazioni cutanee segnalate dopo la vaccinazione Moderna e Pfizer COVID-19: uno studio basato su registri di 414 casi. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(1):46-55.
- Meo SA, Shaikh N, Abukhalaf FA, Meo AS. Esplorazione degli eventi avversi della vaccinazione Oxford-AstraZeneca, Pfizer-BioNTech, Moderna e Johnson & Johnson contro il COVID-19 nella sindrome di Guillain-Barré. *Sci Rep*. 2024;14(1):18767.
- Mingot-Castellano ME, Butta N, Canaro M, Gómez Del Castillo Solano MDC, Sánchez-González B, Jiménez-Bárcenas R, et al. Vaccini COVID-19 e disturbi ematologici autoimmuni. *Vaccini (Basilea)*. 2022;10(6):961.
- Mizutani M, Mitsui H, Amano T, Ogawa Y, Deguchi N, Shimada S, et al. Due casi di linfoadenopatia ascellare diagnosticati come linfoma diffuso a grandi cellule B si sono sviluppati poco dopo la vaccinazione BNT162b2 contro il COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(8):e613-e5.
- Mostert S, Hoogland M, Huibers M, Kaspers G. Eccesso di mortalità nei paesi del mondo occidentale dall'inizio della pandemia di COVID-19: stime di "Our World in Data" da gennaio 2020 a dicembre 2022. *BMJ Public Health*. 2024;2:e000282.

Muka T, Li JJX, Farahani SJ, Ioannidis JPA. Una revisione sistematica generale sull'impatto della pandemia di COVID-19 sulla prevenzione e la gestione del cancro e sui bisogni dei pazienti. *Elife*. 2023;12:e85679.

Nascimento RR, Aquino CC, Sousa JK, Gadelha KL, Cajado AG, Schiebel CS, et al. La proteina Spike del SARS-CoV-2 innesca un danno intestinale poiché costituisce una barriera mucosale verso gli strati più interni: dalla scienza di base alla rilevanza clinica. *Mucosal Immunol*. 2024;17(4):565-83.

Nelli F, Fabbri A, Virtuoso A, Giannarelli D, Marrucci E, Fiore C, et al. Herpes zoster dopo la terza dose di vaccino SARS-CoV-2 mRNA-BNT162b2 in pazienti oncologici trattati attivamente: uno studio prospettico. *Clin Exp Med*. 2024;24(1):13.

Ng SC, Peng Y, Zhang L, Mok CK, Zhao S, Li A, et al. La composizione del microbiota intestinale è associata all'immunogenicità del vaccino SARS-CoV-2 e agli eventi avversi. *Intestino*. 2022;71(6):1106-16.

Oancea SC, Watson IW. Associazione tra screening oncologici e vaccinazione antinfluenzale annuale: esistono effetti di rinfresco nella ricerca della prevenzione? *Am J Infect Control*. 2019;47(11):1309-13.

Olszewska B, Zaryckańska A, Nowicki RJ, Sokołowska-Wojdyło M. Rari effetti collaterali del vaccino contro il COVID-19 sono stati trascurati. Linfomi cutanei primari dopo la vaccinazione contro il COVID-19: una revisione sistematica. *Front Med (Losanna)*. 2024;11:1325478.

Pálinkás A, Sándor J. Efficacia della vaccinazione contro il COVID-19 nella prevenzione della mortalità per tutte le cause tra gli adulti durante la terza ondata dell'epidemia in Ungheria: studio di coorte retrospettivo a livello nazionale. *Vaccini (Basilea)*. 2022;10(7).

Pan X, Liu Y, Bao Y, Wei L, Gao Y. Cambiamenti nel proteoma urinario prima e dopo il vaccino antinfluenzale quadrivalente e la vaccinazione contro il COVID-19. *Front Immunol*. 2022;13:946791.

Parazzini F, Franchi M, Tavani A, Negri E, Peccatori FA. Frequenza del cancro correlato alla gravidanza: uno studio di linkage basato sulla popolazione in Lombardia, Italia. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(3):613-9.

Parry PI, Lefringhausen A, Turni C, Neil CJ, Cosford R, Hudson NJ, et al. 'Spikeopatia': la proteina Spike del COVID-19 è patogena, sia dal virus che dall'mRNA del vaccino. *Biomedicines*. 2023;11(8):2287.

Pateev I, Seregina K, Ivanov R, Reshetnikov V. Biodistribuzione dei vaccini a RNA e dei loro prodotti: prove da studi su esseri umani e animali. *Biomedicina*. 2023;12(1):59.

Piscitelli P, Santoriello A, Buonaguro FM, Di Maio M, Iolascon G, Gimigliano F, et al. Incidenza del tumore al seno in Italia: mastectomie e quadrantectomie eseguite tra il 2000 e il 2005. *J Exp Clin Cancer Res*. 2009;28(1):86.

Polykretis P, Donzelli A, Lindsay JC, Wiseman D, Kyriakopoulos AM, Mörz M, et al. Reazioni infiammatorie autoimmuni innescate dai vaccini genetici COVID-19 nei tessuti terminalmente differenziati. *Autoimmunità*. 2023;56(1):2259123.

Porter JB, Walker AM, Jick H. Cancro al seno, al colon, alle ovaie e ai testicoli negli Stati Uniti: tassi 1970-78 da un sistema di segnalazione ospedaliera. *Am J Public Health*. 1984;74(6):585-8.

Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Frequenza e impatto del confondimento dovuto all'indicazione e al bias del vaccinato sano negli studi osservazionali che valutano l'efficacia del vaccino antinfluenzale: una revisione sistematica. *BMC Infect Dis*. 2015;15:429.

Rizzato Lede DA, Molina HF, Bertoglia MP, Ozoy D, Benavides LA, Donis JA, et al. Utilizzo di FHIR per supportare la custodia elettronica di sicurezza del vaccino COVID-19. *Rapporti in America. Stud Health Technol Inform*. 2022;294:694-8.

Roncati L, Sweidan E, Tchawa C, Gianotti G, Di Massa G, Siciliano F, et al. Riattivazioni del virus dell'herpes indotte da SARS-CoV-2 e implicazioni correlate in oncoematologia: quando si instaura la linfocitopenia e l'immunosorveglianza si interrompe. *Microorganisms*. 2023;11(9):2223.

Rosso A, Flacco ME, Soldato G, Di Martino G, Acuti Martellucci C, Carota R, et al. Efficacia della vaccinazione COVID-19 nella popolazione generale di una provincia italiana: due anni di follow-up. *Vaccini (Basilea)*. 2023;11(8):1325.

Rotondo JC, Mazzoni E, Bononi I, Tognon M, Martini F. Associazione tra Simian Virus 40 e tumori umani. *Oncol*. 2019;9:670.

Rubio-Casillas A, Cowley D, Raszek M, Uversky VN, Redwan EM. Revisione: N1-metil-pseudouridina (m1Ψ): amica o nemica del cancro? *Int J Biol Macromol*. 2024;267(Pt 1):131427.

Ruggiero R, Balzano N, Di Napoli R, Mascolo A, Berrino PM, Rafanelli C, et al. Sindrome da perdita capillare conseguente alla vaccinazione contro il COVID-19: dati dal database europeo di farmacovigilanza Eudravigilance. *Immunolo anteriore*. 2022;13:956825.

- Sacchi MC, Pelazza C, Bertolotti M, Agatea L, De Gaspari P, Tamiazzo S, et al. L'insorgenza di autoanticorpi de novo negli operatori sanitari dopo vaccini anti-SARS-CoV-2 a base di mRNA: uno studio prospettico di follow-up a centro singolo. Autoimmunità. 2023;56(1):2229072.
- Şendur SN, Oğuz SH, Ünlütürk U. Vaccinazione COVID-19 e tiroidite. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2023;37(4):101759.
- Seneff S, Nigh G, Kyriakopoulos AM, McCullough PA. Soppressione immunitaria innata da parte dei vaccini a mRNA contro SARS-CoV-2: il ruolo dei G-quadruplex, degli esosomi e dei microRNA. Food Chem Toxicol. 2022;164:113008.
- Shim SR, Kim KT, Park E, Pyun JH, Kim JH, Chung BI. Complicanze urologiche dopo il vaccino COVID-19 in base a età, sesso e produttore. World J Urol. 2023;41(8):2255-63.
- Sing CW, Tang CTL, Chui CSL, Fan M, Lai FTT, Li X, et al. Vaccini COVID-19 e rischi di anomalie ematologiche: studio caso-controllo nidificato e studio di serie di casi autocontrollati. Am J Hematol. 2022;97(4):470-80.
- Speicher DJ, Rose J, Gutschi LM, Wiseman D, McKernan K. Frammenti di DNA rilevati nei vaccini monovalenti e bivalenti Pfizer/BioNTech e Moderna modRNA contro il COVID-19 provenienti dall'Ontario, Canada: relazione esplorativa dose-risposta con eventi avversi gravi. OSF ottobre 2023. Disponibile su: osf.io/xv3nz. Consultato il 4 novembre 2024.
- Tognazzo S, Russo A, Rashid I. [Qualità dei flussi informativi, metodi di integrazione e definizione automatica dei casi nei Registri Tumori]. AIRTUM 2014. Disponibile da: <https://www.registritumori.it/cms/FLUSSI2011/home> Consultato il 4 novembre 2024.
- Tsang RS, Joy M, Byford R, Robertson C, Anand SN, Hinton W, et al. Eventi avversi successivi alla prima e alla seconda dose di vaccino COVID-19 in Inghilterra, da ottobre 2020 a settembre 2021: uno studio di casi autocontrollati su una piattaforma nazionale di sorveglianza vaccinale. Euro Surveill. 2023 gennaio;28(3):2200195.
- Valdes Angues R, Perea Bustos Y. Vaccinazione SARS-CoV-2 e ipotesi multi-hit dell'oncogenesi. Cureus. 2023;15(12):e50703.
- Walton M, Pletzer V, Teunissen T, Lumley T, Hanlon T. Eventi avversi a seguito del vaccino COVID-19 a mRNA BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) in Aotearoa Nuova Zelanda. Drug Saf. 2023;46(9):867-79.
- Wang H, Paulson KR, Pease SA, Watson S, Comfort H, Zheng P, et al. Stima dell'eccesso di mortalità dovuto alla pandemia di COVID-19: un'analisi sistematica della mortalità correlata al COVID-19, 2020-21. Lancet. 2022;399(10334):1513-36.
- Wigner-Jeziorska P, Janik-Karpińska E, Niwald M, Saluk J, Miller E. Effetto dell'infezione da SARS-CoV-2 e della vaccinazione BNT162b2 sull'espressione dell'mRNA dei geni associati all'angiogenesi. Int J Mol Sci. 2023;24(22):16094.
- Wu N, Joyal-Desmarais K, Ribeiro PAB, Vieira AM, Stojanovic J, Sanuade C, et al. Efficacia a lungo termine dei vaccini COVID-19 contro infezioni, ricoveri ospedalieri e mortalità negli adulti: risultati di una rapida sintesi sistematica delle prove viventi e di una metanalisi fino a dicembre 2022. The Lancet Respir. Med 2023;11(5):439-52.
- Xu S, Huang R, Sy LS, Hong V, Glenn SC, Ryan DS, et al. Uno studio sulla sicurezza che valuta il rischio di mortalità non correlato al COVID-19 a seguito della vaccinazione contro il COVID-19. Vaccino. 2023;41(3):844-54.
- Yeo KT, Chia WN, Tan CW, Ong C, Yeo JG, Zhang J, et al. Attività neutralizzante e persistenza dell'mRNA del vaccino SARS-CoV-2 nel siero e nel latte materno dopo la vaccinazione con BNT162b2 nelle donne che allattano. Front Immunol. 2022;12:783975.
- Yoon JG, Kim YE, Choi MJ, Choi WS, Seo YB, Jung J, et al. Riattivazione dell'herpes zoster dopo vaccinazione contro la malattia da coronavirus 2019 trasmessa tramite mRNA e adenovirus: analisi del database dell'assicurazione sanitaria nazionale. J Infect Dis. 2023;228(10):1326-35.
- Zamfir MA, Moraru L, Dobrea C, Scheau AE, Iacob S, Moldovan C, et al. Tumori ematologici Di-riconosciuto nel contesto dell'mRNA COVID-19 Campagna vaccinale: rapporto di due casi. Medicina (Kaunas). 2022;58(7):874.
- Zeng FM, Li YW, Deng ZH, He JZ, Li W, Wang L, et al. La proteina spike del SARS-CoV-2 stimola l'infiammazione intestinale tramite la produzione di VEGF negli enterociti. EMBO Mol Med. 2022;14(5):e14844.
- Zhang J, Cao J, Ye Q. Effetti collaterali renali della vaccinazione contro il COVID-19. Vaccini (Basilea). 2022;10(11):1783.