

STIME DI INCIDENZA E MORTALITÀ PER CERVICO-CARCINOMA IN ITALIA

Roberta De Angelis, (a), Silvia Rossi (a), Lucia Martina (a), Claudia Meduri (a), Fabio Galati (b), Riccardo Capocaccia (a), Gruppo di lavoro AIRTUM*

(a) Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS), Istituto Superiore di Sanità, Roma

(b) Servizio Informatico (SIDBAE), Istituto superiore di Sanità, Roma

Introduzione

La letteratura internazionale ben documenta l'efficacia dei programmi di screening cervicale nel ridurre l'incidenza e la mortalità per cervico-carcinoma (CC) (1). Lo screening del collo dell'utero, infatti, consente di identificare, tramite esame citologico cervico-vaginale (Pap test) non solo le lesioni tumorali molto precoci, in cui il trattamento può essere più efficace, ma anche quelle pre-neoplastiche. In Italia purtroppo non è possibile basare la valutazione di efficacia dello screening cervicale sui certificati di morte, perché nelle statistiche ufficiali i decessi per tumore dell'utero sono classificati con sottosede non altrimenti specificata (NAS) in oltre il 60% dei casi. Di conseguenza la mortalità ufficiale per cervice e corpo dell'utero è fortemente sottodimensionata e di fatto molto poco informativa sul reale andamento di queste patologie oncologiche.

La conoscenza degli andamenti temporali e geografici di incidenza e mortalità per CC è però un pre-requisito essenziale sia per valutare l'impatto dei programmi di screening, sia per pianificare le campagne vaccinali di prevenzione del papilloma virus (HPV), il principale fattore di rischio per il tumore cervicale (2). Per queste ragioni tra gli obiettivi del progetto PREGIO sono stati inseriti i seguenti obiettivi specifici:

1. identificare metodi e procedure per correggere la sottostima di mortalità per CC dovuta alla mis-classificazione nella codifica della causa di morte;
2. costruire la linea di base di mortalità e incidenza per CC in Italia e per area geografica.

Questo contributo presenta l'attività di ricerca finalizzata al raggiungimento di entrambi gli obiettivi.

Materiali e Metodi

Dati di popolazione e mortalità

I dati di popolazione e mortalità per causa al variare di età (0-99) e anno (1980-2002) sono stati ottenuti da fonte ISTAT. I decessi per tumore dell'utero, codificati secondo la IX Revisione

* AIRTUM (Associazione Italiana Registri Tumori), Gruppo di lavoro dello studio ITACARE-4: Crocetti E, Buzzoni C. (*Banca Dati AIRTUM*); Crosignani P. (*RT Varese*); Bellù G. (*RT Alto Adige*); Giacomini A. (*RT Biella*); Ferretti S. (*RT Ferrara*); Serraino D. (*RT Friuli Venezia Giulia*); Vercelli M. (*RT Liguria, IST/Università Genova*); Cirilli C, Federico M. (*RT Modena*); Fusco M. (*RT Napoli*); De Lisi V. (*RT Parma*); Tumino R. (*RT Ragusa*); Mangone L. (*RT Reggio Emilia*); Vitarelli S. (*RT Macerata*); Falcini F. (*RT Romagna*); Donato A. (*RT Salerno*); Budroni M. (*RT Sassari*); Zanetti R. (*RT Torino*); Piffer S. (*RT Trento*); Paci E. (*RT Toscana*); La Rosa F. (*RT Umbria*); Zambon P. (*RT Veneto*)

della Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD-IX), sono stati estratti separatamente per: utero NAS (179), cervice (181) e corpo (182). Ai dati di mortalità del periodo 1980-1994 è stato applicato il coefficiente di correzione specifico, fornito dall'ISTAT per raccordare le serie storiche a codifica manuale con quelle a codifica automatizzata adottata dal 1995.

Per il calcolo della mortalità attesa per tutte le cause sono state utilizzate tavole di mortalità con dettaglio provinciale specifiche per età, anno e sesso.

Dati di sopravvivenza relativa

La fonte dei dati di sopravvivenza è lo studio EURO CARE (3), cui partecipano più di 90 registri tumore Europei con l'obiettivo di confrontare la sopravvivenza relativa dei pazienti oncologici su base di popolazione. Il più recente aggiornamento dello studio analizza il periodo di diagnosi 1978-2002 con accertamento dello stato in vita al 2003.

Per le stime si sono utilizzati dati di sopravvivenza per CC relativi a 20 registri Italiani con una copertura variabile delle 4 ripartizioni: Nord-Ovest (Biella, Torino, Genova, Varese), Nord-Est (Alto-Adige, Trentino, Friuli V.G., Veneto, Ferrara, Modena, Parma, Reggio Emilia, Romagna), Centro (Firenze-Prato, Macerata, Umbria), Sud (Napoli, Salerno, Ragusa, Sassari). I periodi di osservazione dei registri Italiani hanno una lunghezza variabile tra un minimo di 7 anni e un massimo di 17 anni.

Metodi

La stima di incidenza e mortalità per CC in Italia è stata effettuata attraverso tre differenti passaggi in sequenza:

1. correzione della mortalità per cervico-carcinoma dovuta a mis-classificazione con utero NAS;
2. stima della sopravvivenza relativa per CC in Italia e nelle 4 ripartizioni;
3. applicazione della metodologia MIAMOD (*Mortality-Incidence Analysis MODel*), per stimare l'incidenza del CC in Italia e per ripartizione, a partire dall'informazione su mortalità e sopravvivenza stimate nei 2 passi precedenti.

Correzione della mortalità ufficiale

Il problema della scarsa qualità dei dati di mortalità nelle statistiche ufficiali non sussiste per i dati di incidenza raccolti dai registri tumori che, basandosi su referti patologici e clinici, risultano molto più affidabili nella classificazione di sede e sottosede di insorgenza del tumore (la quota utero NAS è minima).

Nel corso del progetto è stato sviluppato un metodo che permette di ricostruire la mortalità per uno specifico tumore a partire dalla mortalità in eccesso, rispetto a quella attesa nella popolazione generale, riscontrata nei pazienti affetti dallo specifico tumore rilevati dai registri. Il metodo è stato applicato al caso del CC e in una macro-area composta da 8 registri Italiani operanti almeno dal 1987. Per una descrizione più approfondita della metodologia si rimanda alla referenza (4).

La mortalità in eccesso è stata ricostruita per età annuale e anno di decesso (1987-1999) separatamente per ciascuna sottosede tumorale (endometrio, cervice, utero NAS).

Le proporzioni di decessi per tumore della cervice rispetto al totale (corpo e cervice) stimate nella macro-area italiana forniscono dei coefficienti di ri-proporzionamento specifici per età (0-44, 45-54, 55-64, 65-74, 75-99) e anno di decesso per riallocare tra collo e corpo la quota dei

decessi utero NAS riscontrata nella mortalità ufficiale. I coefficienti di correzione sono stati applicati ai dati di mortalità 1980-2002 per ricostruire la mortalità per CC a livello nazionale e per ripartizione. La metodologia (4) è applicabile a qualunque neoplasia con problemi di classificazione nella causa di morte.

Stime di sopravvivenza relativa

La sopravvivenza relativa è il rapporto tra sopravvivenza osservata in un gruppo di pazienti e sopravvivenza attesa in un gruppo comparabile della popolazione generale e viene utilizzata per stimare il rischio di morte dovuto alla specifica malattia, al netto della mortalità competitiva per altre cause. La stima della sopravvivenza per CC in Italia è propedeutica alla stima di incidenza con il metodo MIAMOD. I dati di sopravvivenza empirici sono stati modellizzati con modelli parametrici misti con ipotesi di guarigione (5) (*mixed cure-models*). Si ipotizza che i pazienti siano distinti in due sottogruppi a differente prognosi: quelli che guariscono dal tumore, che sperimentano lo stesso rischio di morire della popolazione generale, e quelli destinati a morire, con un tempo alla morte distribuito secondo una opportuna statistica (Weibull, esponenziale). Tali modelli tengono conto, sotto forma di covariate esplicative, anche dei principali determinati della sopravvivenza, come l'età alla diagnosi e il periodo di diagnosi.

I parametri del modello di sopravvivenza utilizzato sono specifici per classe di età. Sono stati inoltre stimati un rischio relativo di periodo di diagnosi e un rischio relativo per ripartizione, per tenere conto sia degli incrementi temporali che delle differenze geografiche nei livelli di sopravvivenza. Le stime nazionali (6) sono state ottenute come media geometrica pesata delle stime di sopravvivenza area-specifiche, con pesi proporzionali al numero di casi incidenti attesi in ogni ripartizione. Per le proiezioni di sopravvivenza al 2012 si è ipotizzato un andamento dinamico con pendenza uguale a quella stimata nella finestra dei dati disponibili.

Stime di incidenza con la metodologia MIAMOD

L'incidenza per CC è stata stimata con il metodo MIAMOD a partire da mortalità corretta e sopravvivenza relativa ricavate nei due passaggi precedenti. Il metodo MIAMOD (7, 8) si basa sulle equazioni matematiche che legano insieme incidenza, sopravvivenza, prevalenza e mortalità, ovvero le probabilità di transizione tra i diversi stadi di progressione della malattia, dalla diagnosi fino alla guarigione o alla morte del paziente.

L'incidenza è espressa come una funzione logistica polinomiale di età alla diagnosi, periodo di diagnosi e coorte di nascita (*Age-Period-Cohort models*, APC), i cui parametri sono stimati attraverso una regressione poissoniana dei dati osservati di mortalità per lo specifico tumore. Gli stessi parametri sono utilizzati per effettuare proiezioni temporali dell'incidenza. Le stime di incidenza e mortalità fino al 2012 sono riferite all'età 0-94. I tassi standardizzati sono calcolati con metodo diretto basato sulla popolazione standard Europea.

Risultati

La Figura 1 riporta l'andamento temporale e per età della proporzione dei decessi per tumore della cervice sul totale cervice e corpo stimati nella macro-area Italiana con il metodo della mortalità in eccesso. Nelle età più giovani la sottosede cervice è più frequente (valori tra 60% e 100%), mentre oltre i 55 anni di età le proporzioni si invertono, predominano i tumori del corpo dell'utero e la proporzione di decessi per CC si riduce nel tempo.

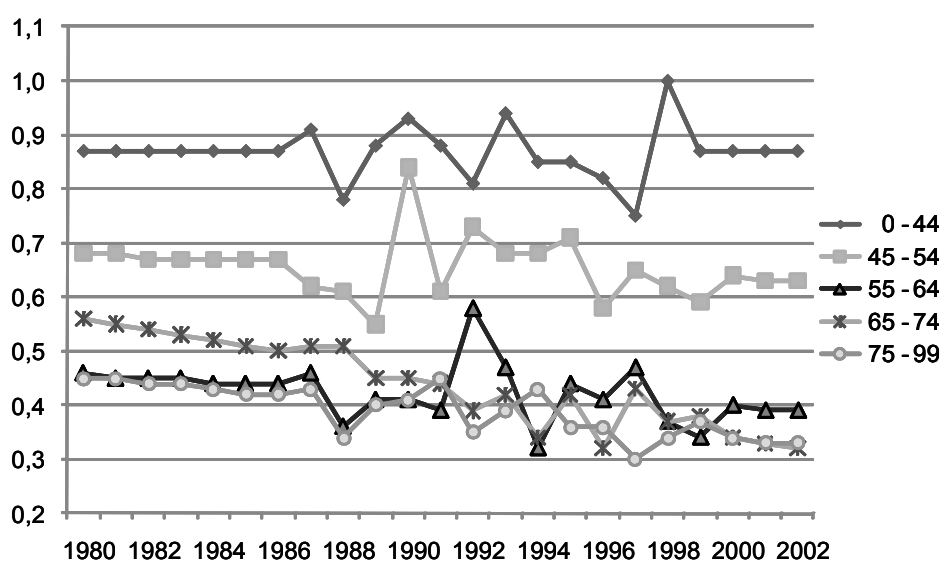


Figura 1. Proporzione di decessi per tumore della cervice uterina sul totale cervice e corpo dell'utero per età e anno di calendario. Stima su una macro-area coperta da 8 registri tumore italiani ottenuta con il metodo della mortalità in eccesso

La sopravvivenza relativa stimata in Italia per tumore della cervice è fortemente variabile con l'età alla diagnosi e presenta una certa variabilità geografica (Figura 2). Si passa da livelli oltre l'80% nella classe 15-44 anni a valori inferiori al 40% per le ultra 75-enni. Per le aree del Centro-Nord si stimano livelli omogenei, mentre per il Sud emergono valori di sopravvivenza inferiori di 5-10 punti percentuali in tutte le classi di età. L'andamento temporale stimato è in leggero miglioramento, non molto sostenuto ma costante (risultati non mostrati).

I tassi di incidenza e mortalità per CC in Italia sono stimati in forte riduzione sia nel periodo di osservazione della mortalità (fino al 2002), sia nella proiezione al 2012 (Figura 3).

Il tasso standardizzato di incidenza passa dal 13,7 per 100.000 del 1980 al 6,2 per 100.000 nel 2002 e al 4,2 per 100.000 nel 2012; mentre il tasso standardizzato di mortalità scende dal 7 per 100.000 del 1980 all'1,6 per 100.000 nel 2012. Il rapporto tra incidenza e mortalità è stimato pari a 2 nel 1980 e circa 2,7 nel 2012, come effetto dell'incremento complessivo della sopravvivenza.

La riduzione di incidenza nel periodo 1980-2012 si concentra nel primo ventennio ed è più marcata per le coorti più anziane (età 55+), con tassi che si riducono al 25%-30% del valore iniziale (Figura 4).

Nelle più giovani (età 15-54 anni) i valori scendono al 40% del livello stimato nel 1980. L'enorme divario iniziale tra le diverse fasce d'età (circa 30 punti per 100.000 nel 1980), si è ridotto fortemente e negli anni correnti si stima un rischio di incidenza tra 3 e 10 per 100.000. La diversa velocità di riduzione del rischio produce gradualmente una modificazione del profilo per età, tanto che dal 2005 in poi le 45-54enni hanno un rischio confrontabile se non superiore alle ultra 65enni.

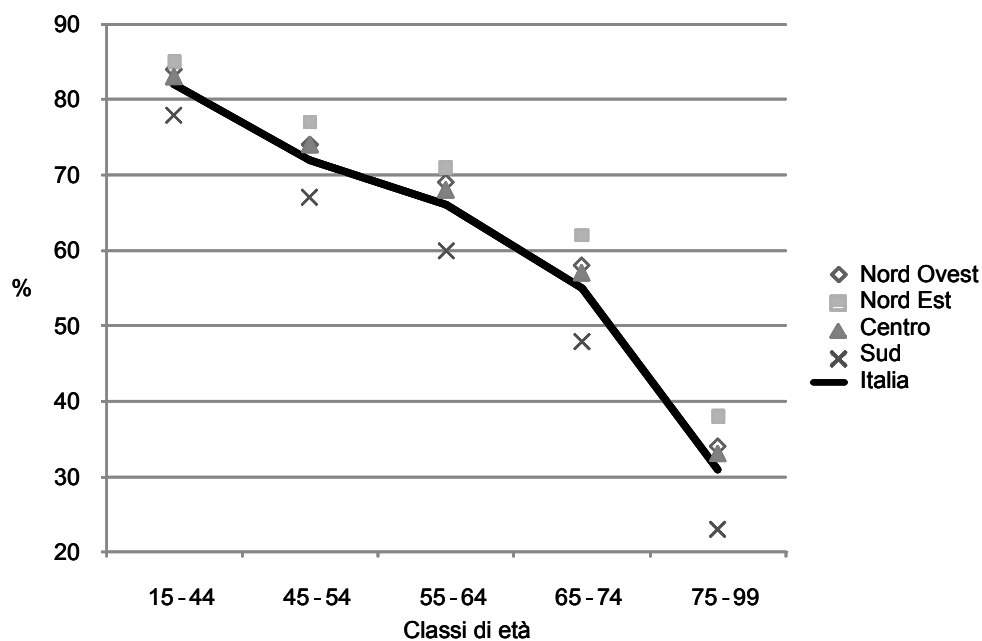


Figura 2. Stima della sopravvivenza relativa a 5 anni dalla diagnosi per cervico-carcinoma (%) per età e ripartizione geografica. Periodo di diagnosi 1995-1999

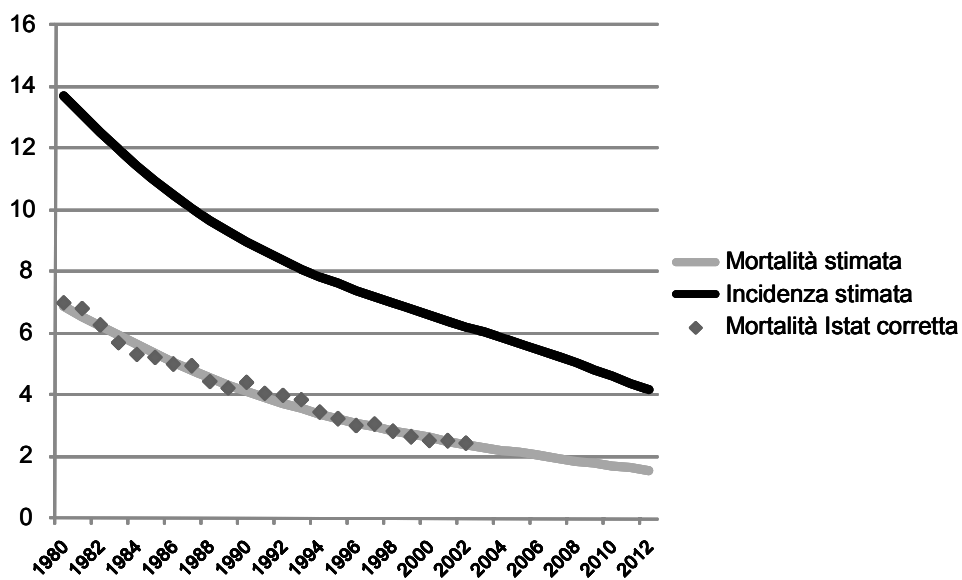


Figura 3. Incidenza e mortalità per cervico-carcinoma in Italia dal 1980 al 2012. Tassi standardizzati per 100.000 (popolazione standard Europea), età 0-94 anni

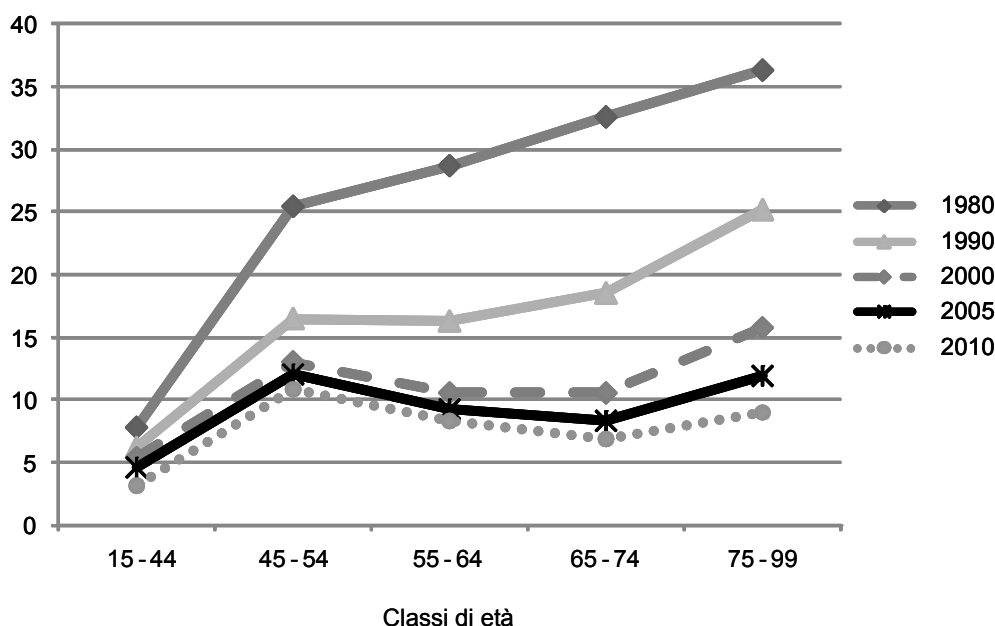


Figura 4. Profilo per età dell'incidenza in Italia per cervico-carcinoma.
Tassi specifici per età per 100.000. Età 0-9 anni

L'incidenza di CC per ripartizione geografica (Tabella 1) è piuttosto omogenea sia nei livelli (tassi standardizzati al 2012 pari a 4,5 nel Nord-Ovest, 4,4 nel Nord-Est, 4,1 al Centro e 3,6 per 100.000 nel Sud) che nel tasso di riduzione, con l'eccezione delle regioni del Sud che presentano una riduzione più accentuata. I tassi standardizzati di mortalità sono meno omogenei perché, a parità o quasi di incidenza, riflettono livelli differenti di sopravvivenza tra Centro-Nord e Sud. Al Sud infatti si stimano livelli di mortalità superiori al resto d'Italia, con un differenziale che tende a ridursi nel tempo e ad annullarsi gli anni correnti (Tabella 1).

Tabella 1. Incidenza e mortalità per cervico-carcinoma per ripartizione geografica; anni 1980, 2002, 2012; tassi standardizzati per 100.000 (popolazione standard Europea), età 0-94 anni

Ripartizione geografica	Incidenza					Mortalità				
	1980	1990	2002	2012	var%*	1980	1990	2002	2012	var%*
Nord Ovest	14,0	9,3	6,7	4,5	-68,1	6,8	4,0	2,4	1,6	-76,4
Nord Est	13,1	8,9	6,6	4,4	-66,5	5,9	3,5	2,2	1,5	-75,3
Centro	13,3	8,5	6,0	4,1	-69,2	6,6	3,7	2,2	1,5	-78,1
Sud	13,7	9,1	5,8	3,6	-73,7	7,8	4,8	2,8	1,7	-78,0
Italia	13,7	9,0	6,2	4,2	-69,3	6,9	4,1	2,4	1,6	-76,8

* variazione percentuale 2012 vs 1980

Discussione

Le stime presentate sono state ottenute applicando in sequenza varie procedure (correzione della mortalità ufficiale, modellizzazione della sopravvivenza e dell'incidenza) ognuna delle quali ha richiesto una specifica validazione con i dati di riferimento disponibili.

I coefficienti di ri-proporzionamento tra cervice e corpo dei decessi utero NAS sono stati derivati dalle corrispondenti proporzioni nei decessi stimati tra i casi rilevati dai registri Italiani. Le assunzioni sottostanti sono molteplici e per verificarne la validità si sono confrontate le stime di mortalità corretta con quelle ottenute con una metodologia alternativa (9), che deriva i coefficienti di riallocazione da statistiche ufficiali in paesi con buona qualità e completezza della mortalità per causa per CC. Le discrepanze sono risultate minime (mediamente pari all'1% circa).

Le stime MIAMOD dell'incidenza nazionale e per ripartizione sono compatibili, sia per livello che per andamento, con i dati più recenti pubblicati dai registri Italiani (10). Sia pur limitata dalla non omogenea copertura del territorio Italiano (superiore nel Centro-Nord), la comparabilità con le osservazioni dei registri supporta la validità complessiva delle procedure di stima adottate.

Le stime indicano che nel Paese c'è stata una diffusa riduzione della mortalità e dell'incidenza per cervico-carcinoma, particolarmente marcata nel periodo 1980-2000, che si protrae fino al 2012.

Questi andamenti, in linea con altri paesi Europei, riflettono l'incremento nel ricorso al Pap test a partire dal 1994 da attribuire, almeno in parte, all'effetto delle campagne di screening che si sono andate consolidando sul territorio nazionale (11).

La riduzione del rischio di ammalarsi e di morire per CC è più accentuata nelle donne oltre i 65 anni di età, ovvero nelle coorti nate prima del 1945, e via via meno importante nelle più giovani, tanto che dagli anni 2000 il differenziale di rischio per età si è azzerato o addirittura invertito. Questo andamento è compatibile con un effetto di coorte, legato ad un probabile aumento della prevalenza di infezione da HPV nelle donne nate dopo il 1945. Per queste ultime quindi la riduzione di incidenza e mortalità prodotte dalla estensione dello screening cervicale, potrebbe essere limitata dall'aumento di infezioni HPV.

L'analisi per ripartizione consente di discriminare tra le diverse aree geografiche e mette in luce delle differenze tra Centro-Nord e Sud Italia. La mortalità nel Sud, più elevata a causa di una sopravvivenza inferiore, negli anni recenti tende ad uniformarsi al resto d'Italia. Sempre per il Sud si stimano livelli di incidenza inferiori al Centro-Nord a partire dal 1995.

Questo quadro è compatibile con il documentato ritardo nell'attivazione dei programmi di screening nel meridione e con un contemporaneo graduale processo di miglioramento dell'accesso alla diagnosi precoce. Nel meridione infatti tra il 1999 e il 2005 poco più della metà delle donne in età di screening si è sottoposta a Pap test, a differenza dell'80% di quelle del Centro Nord (11). Inoltre, nel Sud e Isole, la quota di donne che effettua un Pap test nell'ambito di un programma di screening non raggiunge il 10% e l'accesso a questo strumento di prevenzione è prevalentemente basato sull'iniziativa personale. Tuttavia dal 1999 al 2007 si osserva un'estensione crescente dei programmi di screening in tutte le aree italiane con una velocità di crescita maggiore nel Sud, anche se i livelli di copertura restano i più bassi (12). Una prevalenza di infezione da HPV minore rispetto al Centro-Nord, in particolare nelle età più anziane, (vedi relazione "Studio Multicentrico sulla Prevalenza di Infezioni da HPV in Italia" del presente rapporto) potrebbe contribuire a spiegare la minore incidenza stimata al Sud negli anni recenti.

Bibliografia

1. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer Preventive Strategies. *IARC Handbooks of Cancer Prevention: Cervix Cancer Screening*. Vol. 10. Lyon, France: IARC Press; 2005.
2. IARC Working Group. *Human Papillomaviruses. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Vol. 64. Lyon, France: IARC; 1995.

3. De Angelis R, Francisci S, Baili P, *et al.* The EUROCare-4 database on cancer survival in Europe: data standardisation, quality control and methods of statistical analysis. *Eur J Cancer* 2009;45(6):909-30.
4. Capocaccia R, Martina L, Inghelmann R, *et al.* A method to estimate mortality trends when death certificates are imprecisely coded: an application to cervical cancer in Italy. *Int J Cancer* 2009;124(5):1200-5.
5. De Angelis R, Capocaccia R, Hakulinen T, Soderman B, Verdecchia A. Mixture models for cancer survival analysis: application to population-based data with covariates. *Stat Med* 1999;18(4):441-54.
6. Inghelmann R, Grande E, Francisci S, *et al.* National estimates of cancer patients survival in Italy: a model-based method. *Tumori* 2005;91(2):109-15.
7. Verdecchia A, Capocaccia R, Egidi V, Golini A. A method for the estimation of chronic disease morbidity and trends from mortality data. *Stat Med* 1989;8(2):201-16.
8. De Angelis G, De Angelis R, Frova L, Verdecchia A. MIAMOD: a computer package to estimate chronic disease morbidity using mortality and survival data. *Comput Programs Biomed* 1994;44(2):99-107.
9. Loos AH, Bray F, McCarron P, *et al.* Sheep and goats: separating cervix and corpus uteri from imprecisely coded uterine cancer deaths, for studies of geographical and temporal variations in mortality. *Eur J Cancer* 2004;40:2794-803.
10. AIRT Working Group. I tumori in Italia – Rapporto 2006: incidenza, mortalità e stime. *Epidemiol Prev* 2006;30(1 Suppl 2):8-10, 12-28, 30-101.
11. Istituto Nazionale di Statistica. *La prevenzione dei tumori femminili in Italia: il ricorso a Pap test e mammografia. Anni 2004-2005.* Indagine multiscopo “Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari”. Roma: ISTAT; 2006.
12. Ronco G, Giubilato P, Naldoni C, *et al.* *Livello di attivazione e indicatori di processo dei programmi di screening dei tumori del collo dell'utero in Italia. 7° Rapporto Osservatorio nazionale Screening; 2008.* Disponibile all'indirizzo: http://win.osservatorionazionale screening.it/7rapporto/pag056-73_ONS_2008.pdf; ultima consultazione: 05/08/2010.