



# **QUALI PROGRESSI NEL CONTROLLO DEI TUMORI IN ITALIA?**

WHAT PROGRESS IN CANCER CONTROL IN ITALY?



## 5 QUALI PROGRESSI NEL CONTROLLO DEI TUMORI IN ITALIA?

### ANALISI CONGIUNTA DELLE TENDENZE DI INCIDENZA, SOPRAVVIVENZA E MORTALITÀ NEL PERIODO 1999-2010

## WHAT PROGRESS IN CANCER CONTROL IN ITALY?

A JOINT ANALYSIS OF INCIDENCE, SURVIVAL, AND MORTALITY TIME TRENDS 1999-2010

### INTRODUZIONE

Monitorare l'evoluzione nel tempo della sopravvivenza per tumore è universalmente ritenuto importante per valutare i progressi compiuti nel controllo del cancro.<sup>1,2</sup> Idealmente i miglioramenti prognostici, per essere tali, devono tradursi in un minor numero di decessi per tumore. Che questo avvenga però non è scontato, perché la mortalità è influenzata anche dall'andamento dell'incidenza negli anni precedenti. I decessi che osserviamo oggi si verificano, infatti, tra i pazienti diagnosticati in passato, quanto indietro nel tempo dipende dalla prognosi e dal suo modificarsi nel tempo. Screening e diagnosi precoce possono realmente migliorare l'efficacia delle terapie, contribuendo così a ridurre la mortalità. Per contro una aumentata intensità diagnostica può anche incrementare la sopravvivenza artificialmente – senza nessun effetto sulla mortalità – se l'anticipazione diagnostica non concorre a posticipare il decesso o se si traduce in sovradiagnosi di lesioni indolenti e non aggressive.<sup>3</sup> L'incremento di sopravvivenza non provoca dunque necessariamente una riduzione di mortalità e valutare l'impatto dei cambiamenti prognostici sulla mortalità non è immediato.

Alla luce di queste considerazioni è evidente che, contrariamente a quanto argomentano alcuni epidemiologi,<sup>4</sup> concentrare l'attenzione sulla sola mortalità non è di aiuto nell'interpretazione dei progressi in oncologia. Vista l'interdipendenza tra mortalità, incidenza e sopravvivenza,<sup>5</sup> per valutare gli avanzamenti prodotti da prevenzione primaria, screening, diagnosi precoce e terapie, la dinamica di questi tre indicatori deve essere analizzata congiuntamente.<sup>6-8</sup>

Questo Rapporto AIRTUM mostra che la sopravvivenza è incrementata per la maggior parte delle neoplasie nella prima decade degli anni 2000. Analoghi andamenti positivi sono stati documentati più in generale in Europa dallo studio EURO CARE-5.<sup>9</sup> Questi miglioramenti prognostici contribuiscono realmente a ridurre la mortalità per tumore

### INTRODUCTION

*Monitoring cancer survival time trends is deemed important worldwide to assess progress in cancer control.<sup>1,2</sup> Ideally, genuine survival improvements should produce fewer deaths due to cancer, but this is not always the case, since mortality is also influenced by preceding incidence trends. The cancer deaths we observe today occur among patients diagnosed earlier in time; how far earlier depends on prognosis and its dynamics over time. Screening programs and early diagnosis can really improve the efficacy of therapies and genuinely contribute to reduce cancer mortality. On the other hand, increased diagnostic intensity can also artificially inflate survival – with no effect on mortality – if diagnosis is anticipated with no postponement of death or if indolent, non-aggressive lesions are overdiagnosed.<sup>3</sup> Survival increase is thus not necessarily associated with decreased mortality, and assessing the impact of survival changes on mortality is not straightforward.*

*From these considerations it is clear that, despite the argument of some epidemiologists,<sup>4</sup> focusing on mortality alone would not help to interpret progress in cancer care. Given the interdependency between mortality, incidence, and survival,<sup>5</sup> to measure progress achieved by primary prevention, early detection/screening, and therapy, the dynamics of incidence, survival, and mortality must be assessed jointly.<sup>6-8</sup>*

*This AIRTUM report shows that survival increased in Italy over the first decade of the 2000s for the majority of cancer types. Similar positive trends were documented more in general in Europe by the EURO CARE-5 study.<sup>9</sup> Are these cancer outcome improvements contributing to reduce cancer mortality in Italy? Will the cancer burden really decrease or can survival improvements only mitigate the increase in incidence and mortality? If there is progress at the national level, is it equally distributed over the country?*

*To answer these questions we analysed cancer-specific 1999-2010 time trends of incidence, 5-year net survival, and mortality by sex and geographical macro-area (North-West, North-East, Centre, South). We pooled the 23 cancer registries*

in Italia? Il carico oncologico complessivo si sta riducendo o l'incremento di sopravvivenza può solo mitigare l'aumento di incidenza e mortalità? I progressi osservati su scala nazionale si distribuiscono uniformemente sul territorio?

Per rispondere a queste domande abbiamo analizzato le tendenze di incidenza, sopravvivenza netta a 5 anni e mortalità nel periodo 1999-2010, al variare di sesso e ripartizione geografica (Nord Ovest, Nord Est, Centro e Sud). Abbiamo conglobato i 23 Registri Tumori attivi nel periodo di diagnosi 1999-2010, in modo tale che i tre indicatori si riferiscano alla stessa popolazione residente e siano effettivamente confrontabili tra loro. Dalla dinamica di incidenza, sopravvivenza e mortalità, ricaviamo differenti profili epidemiologici per una selezione di tumori di interesse.

## DATI E METODI

I 23 Registri selezionati coprono il periodo di diagnosi 1999-2010 e rappresentano la popolazione di quattro macro-aree: Nord Ovest (Biella, Torino, Genova, Mantova, Milano, Sondrio, Varese), Nord Est (Alto Adige, Trento, Friuli Venezia Giulia, Veneto, Ferrara, Modena, Parma, Reggio Emilia, Romagna), Centro (Umbria, Latina), e Sud (Napoli, Salerno, Ragusa, Siracusa, Sassari). La rappresentatività delle macro-aree è variabile poiché i Registri sono a prevalente copertura provinciale, e in qualche caso comunale.<sup>10</sup> Il periodo di studio è stato stratificato in quattro trienni (1999-2001, 2002-2004, 2005-2007, 2008-2010). I tassi di incidenza e la sopravvivenza netta sono stati ricavati dal database centralizzato AIRTUM. La definizione delle entità tumorali, basata sulla terza revisione della classificazione internazionale delle malattie per l'oncologia (ICD-O-3), è fornita nel capitolo «Materiali e metodi» (pp. 205-26). Dalle statistiche ufficiali ISTAT di mortalità per provincia/comune, con cause di morte codificate in ICD-10, si è ricavata la mortalità per tumore nelle aree di pertinenza dei Registri selezionati.

I tassi di mortalità e incidenza sono stati standardizzati con il metodo diretto e la popolazione standard europea. Le tendenze del carico sanitario oncologico non risentono quindi dell'effetto inflattivo dovuto all'invecchiamento della popolazione, particolarmente importante in Italia. Con i modelli di regressione Joint Point si è stimato il cambiamento percentuale annuo (APC) dei tassi standardizzati di incidenza e mortalità, usando il software distribuito dal National Cancer Institute statunitense (NCI).<sup>11</sup>

La probabilità netta di sopravvivere a 5 anni dalla diagnosi è stata stimata con il metodo di Pohar-Perme.<sup>12</sup> Per i primi tre trienni si è stimata la sopravvivenza netta di coorte, ossia quella dei pazienti diagnosticati nel 1999-2001, 2002-2004, 2005-2007, rispettivamente. Con il metodo di periodo ibrido<sup>13</sup> abbiamo ricavato una proiezione della

*covering the period of diagnosis 1999-2010, so that the three epidemiological indicators refer to the same resident population and are truly comparable. For a selection of major types of cancer, we describe different epidemiological patterns in terms of changes in incidence, survival, and mortality.*

## DATA AND METHODS

*We selected 23 cancer registries covering the period 1999-2010 and representing the population of four Italian macro-areas: North-Western Italy (Biella, Torino, Genova, Mantova, Milano, Sondrio, Varese), North-Eastern Italy (Alto Adige, Trento, Friuli Venezia Giulia, Veneto, Ferrara, Modena, Parma, Reggio Emilia, Romagna), Central Italy (Umbria, Latina), and Southern Italy (Napoli, Salerno, Ragusa, Siracusa, Sassari). Macro-area representativeness varies because registries mostly cover provinces, sometimes municipalities.<sup>10</sup> The study period was stratified in four three-year periods (1999-2001, 2002-2004, 2005-2007, 2008-2010).*

*The AIRTUM centralized database was used to derive incidence rates and 5-year net survival probabilities. Cancer entity definitions, based on the Third Edition of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O-3), is presented in the chapter «Materials and methods» (pp. 205-26). ISTAT official mortality statistics by province/municipality, with causes of death coded according to the ICD-10 classification, were used to derive cancer mortality rates in the areas covered by the selected registries.*

*Incidence and mortality rates were standardized by age with the direct method using the European population standard. Therefore, cancer burden time trends are not affected by the inflating effect of population ageing, which is particularly strong in Italy. The annual percent change (APC) during 1999-2010 in age-adjusted incidence and mortality rates was estimated with Joint Point Regression models available in the software distributed by the US National Cancer Institute (NCI).<sup>11</sup>*

*Five-year net survival was estimated with the Pohar-Perme method.<sup>12</sup> For the first three three-year periods, cohort-based net survival was estimated, i.e., survival was estimated for patients diagnosed in 1999-2001, 2002-2004, 2005-2007, respectively. Using the hybrid period method, we derived a projection of 5-year net survival of patients diagnosed in 2008-2010, which is not yet estimable with the cohort method, as follow-up ended in 2013.<sup>13</sup> Survival estimates were adjusted by age with the direct method using the International Cancer Survival Standard<sup>14</sup> and all estimates were computed through the routines available in Stata.<sup>15</sup> Survival changes were measured in terms of absolute percentage difference (APD) between 5-year age-adjusted net survival estimates in 2008-2010 and in 1999-2001.*

*For all three indicators statistical significance of changes was tested with 95% confidence interval.*

sopravvivenza netta a 5 anni dei pazienti diagnosticati nel 2008-2010, non ancora stimabile con il metodo di coorte perché il follow-up terminava nel 2013. Il metodo diretto e l'International Cancer Survival Standard<sup>14</sup> sono stati usati per standardizzare la sopravvivenza per età e tutte le stime sono state prodotte con le routines disponibili in Stata.<sup>15</sup> I cambiamenti della sopravvivenza sono stati valutati in termini di differenze percentuali assolute (APD) tra la sopravvivenza netta aggiustata per età a 5 anni nel 2008-2010 e quella nel 1999-2001.

Per tutti e tre gli indicatori la significatività del cambiamento è stataaggiata entro il livello di confidenza del 95%.

## RISULTATI

La Tabella 1 presenta i cambiamenti nei tassi di incidenza e mortalità e nella sopravvivenza netta a 5 anni avvenuti tra 1999-2001 e 2008-2010 per una selezione dei principali tumori in Italia (insieme dei 23 Registri selezionati). Abbiamo individuato profili diversificati in funzione dei progressi conseguiti nella lotta ai tumori. Mostriamo risultati specifici per sesso solo quando uomini e donne presentano andamenti differenziati (tumore polmonare).

### PROGRESSO

Si può parlare sicuramente di progresso quando l'incremento di sopravvivenza è accompagnato da una parallela riduzione di incidenza e mortalità (pattern A), o da una riduzione di mortalità con incidenza stabile (pattern B). Si è ottenuto un progresso anche quando sia incidenza sia mortalità diminuiscono e la sopravvivenza non cambia in modo apprezzabile (pattern C).

**A. Progresso ottimale: aumento di sopravvivenza, riduzione di incidenza e mortalità.** Questo profilo corrisponde a un progresso ottimale in tutti e tre gli indicatori e si è osservato per il tumore polmonare maschile e per i tumori di cervice uterina, fegato e vescica. Tra il 1999-2001 e 2008-2010 i tassi di incidenza sono diminuiti in modo statisticamente significativo del 2,5% l'anno per il tumore polmonare maschile (da 85 a 68 per 100,000), del 2% per il cervicocarcinoma e di quasi l'1% per i tumori di fegato e vescica. La diminuzione di mortalità è stata altrettanto significativa e ancora più accentuata: la riduzione percentuale annua (APC) varia da -1,3% per il tumore epatico fino a -2,7% per il tumore polmonare maschile, anche grazie a relativamente modesti, ma significativi, miglioramenti di sopravvivenza (la sopravvivenza netta a 5 anni è aumentata da 2,1 – tumore della vescica – fino a 5,5 – tumore del fegato – punti percentuali in valore assoluto).

**B. Progresso: aumento di sopravvivenza, incidenza stabile e mortalità in riduzione.** Questo pattern è mostrato dai tumori di colon e retto, mammella femminile e linfo-

## RESULTS

*Table 1 presents changes in incidence and mortality rates, and in 5-year net survival between 1999-2001 and 2008-2010 for a selection of major cancer types in Italy (pool of the 23 registries). We identified different patterns according to progress achieved against cancer. Sex-specific results are presented only when time trend patterns differ between men and women (lung cancer).*

### PROGRESS

*Progress is unambiguously achieved when survival increases are accompanied by decreasing incidence and mortality (pattern A), or by decreasing mortality and stable incidence (pattern B). Progress is achieved even when both cancer incidence and mortality decrease, even though survival does not change significantly (pattern C).*

**A. Optimal progress: increasing survival, decreasing incidence and mortality.** *This pattern corresponds to optimal progress in all indicators and was observed for lung cancer in men, cervical, liver, and bladder cancer. Between 1999-2001 and 2008-2010 incidence rates declined significantly by 2.5% per year for male lung cancer (from 85 to 68 per 100,000), by 2.0% for cervix uteri and by nearly 1% for liver and bladder cancers. Mortality reductions were even higher: APC ranged from -1.3% for liver cancer to -2.7% for male lung cancer, also thanks to relatively modest but significant survival improvements (5-year net survival increased by 2.1 – bladder cancer – to 5.5 – liver cancer – absolute percentage points).*

**B. Progress: increasing survival, stable incidence and decreasing mortality.** *This pattern emerged for colon and rectum, female breast cancer, and non-Hodgkin lymphoma. Five-year net survival increased remarkably for lymphoma and colorectal cancer (APD +9.7% and 8.4%, respectively), less for breast cancer (+3%). Mortality rates declined significantly (APC ranging from -1.1% for colon-rectum cancer to -2.5% for non-Hodgkin lymphoma), although incidence did not change significantly during the same period.*

**C. Progress: stable survival, decreasing incidence and mortality.** *Optimal progress in terms of reduced cancer burden can be combined with no significant prognostic advancements. In this case, mortality reduction is mainly driven by incidence reduction. Stomach cancer and all leukaemia showed this pattern. In both cases, the decline in incidence was significant (APC: 3.5% and 1.8%, respectively) and accompanied by a parallel mortality decline (APC 3.4% and 0.9%, respectively).*

### PARTIAL PROGRESS

*Partial progress is associated with a mixture of favourable and unfavourable trends in cancer burden, despite survival improvements (pattern D).*

CANCER SITE	INCIDENCE (AAR)				5-YEAR NET SURVIVAL (%)				MORTALITY (AAR)				PROGRESS AGAINST CANCER
	1999-2001	2008-2010	APC (%)	TREND DESCRIPTION	1999-2001	2008-2010	ABSOLUTE PERCENT DIFFERENCE	TREND DESCRIPTION	1999-2001	2008-2010	APC (%)	TREND DESCRIPTION	
Liver	13.7	12.5	-0.9*	dec	14	19	5.5*	inc	10.6	9.5	-1.3*	dec	<b>A. OPTIMAL PROGRESS</b> Increasing survival, decreasing incidence and mortality
Lung (M)	85	67.8	-2.5*	dec	13	14	1.9*	inc	74.7	58.1	-2.7*	dec	
Cervix uteri	7.7	6.5	-2.0*	dec	65	68	2.6*	inc	1.1	0.9	-2.6*	dec	
Bladder	28.1	25.8	-0.8*	dec	77	79	2.1*	inc	5.9	4.9	-2.0*	dec	
Colon rectum	51.4	51.4	0.2	sta	58	66	8.4*	inc	20.0	18.1	-1.1*	dec	<b>B. PROGRESS</b> Increasing survival, stable incidence and decreasing mortality
Colon	35.1	35.9	0.4	sta	58	67	8.6*	inc	14.6	13.6	-0.7*	dec	
Rectum	16.2	15.5	-0.2	sta	56	64	7.9*	inc	5.4	4.5	-2.2*	dec	
Breast (F)	120.6	122.7	0.1	sta	85	88	3.0*	inc	27.5	24.7	-1.2*	dec	
Non Hodgkin lymphoma	15.7	15.4	-0.2	sta	58	67	9.7*	inc	5.9	4.8	-2.5*	dec	<b>C. PROGRESS</b> Stable survival decreasing incidence and mortality
Stomach	20	14.6	-3.5*	dec	32	32	-0.4	sta	13.5	10.0	-3.4*	dec	
All leukaemias	11.5	9.8	-1.8*	dec	46	47	0.7	sta	6.1	5.7	-0.9*	dec	
Ovary	13	11.8	-1.1*	dec	37	40	3.3*	inc	7.4	7.0	-0.7	sta	
Pancreas	11.1	11.7	0.6*	inc	6	9	2.8*	inc	10.4	10.6	0.3	sta	<b>D. PARTIAL PROGRESS</b> Increasing survival, stable/decreasing mortality, decreasing/increasing incidence
Hodgkin lymphoma	3.4	3.7	1.1*	inc	81	87	5.8*	inc	0.5	0.5	-0.2	sta	
Kidney	13.8	14.2	0.5*	inc	66	72	5.5*	inc	4.5	4.3	-0.4	sta	
Prostate	84.9	96.6	1.3	inc	86	92	6.0*	inc	20.3	16.0	-2.8*	dec	
Thyroid	9.2	15.4	5.6*	inc	90	94	4.1*	inc	0.7	0.6	-1.1	sta	<b>E. NO PROGRESS</b> Increasing survival, increasing incidence and mortality
Lung (F)	17.7	21.8	2.4*	inc	17	20	3.9*	inc	14.3	16.2	1.5*	inc	

AAR: Age-adjusted rates per 100,000 person/year / APC: Annual Percent Change (%) / APD: Absolute Percent Difference (%) / \*: statistically significant values at 95% confidence level / dec: decreasing / sta: stable / inc: increasing

**Table 1** Incidence, survival and mortality trends 1999-2010 for major cancers and classification into categories of progress achieved.

mi non Hodgkin. La sopravvivenza a 5 anni è aumentata considerevolmente e in modo significativo per linfomi non Hodgkin e cancro coloretale (differenza percentuale in valori assoluti (APD) +9,7% e +8,4% rispettivamente), meno per il tumore della mammella (+3%). I tassi di mortalità si sono ridotti significativamente (APC da -1,1% per il tumore del colon retto fino a -2,5% per il linfoma non Hodgkin), nonostante l'incidenza non sia variata.

**C. Progresso: sopravvivenza stabile, riduzione di incidenza e mortalità.** Incidenza e mortalità in riduzione rappre-

**D. Partial progress: increasing survival, stable/decreasing mortality, increasing/decreasing incidence.** This pattern corresponds to more ambiguous combinations. Incidence increased slightly for pancreatic cancer, Hodgkin lymphoma, and kidney cancer (APC from +0.5% to +1.1%) and remarkably for thyroid cancer (from 9.2 to 15.4 per 100,000) and prostate cancer (from 84.9 to 96.6 per 100,000, with a peak at 104.5 in 2002-2004). This increased disease risk did not correspond to a growing death risk, which conversely remained stable or even declined for prostate cancer, possibly also as a

sentano un avanzamento, anche se non si combinano con miglioramenti prognostici. In questo caso la diminuzione di mortalità è principalmente dovuta alla diminuzione di incidenza. Il tumore dello stomaco e l'insieme delle leucemie mostrano questo pattern. L'incidenza in entrambi i casi si riduce significativamente (APC: -3,5% e -1,8%), insieme a un parallelo significativo calo della mortalità (APC -3,4% e -0,9% rispettivamente).

### PROGRESSO PARZIALE

Un progresso parziale si verifica quando andamenti favorevoli e sfavorevoli di incidenza e mortalità sono mescolati, nonostante la prognosi sia migliorata (pattern D)

**D. Progresso parziale: sopravvivenza in aumento, mortalità stabile/ridotta, incidenza incrementata/ridotta.** Questo pattern corrisponde a combinazioni più ambivalenti. L'incidenza è aumentata leggermente per il tumore del pancreas, il linfoma di Hodgkin e rene (significativo APC da +0,5% a +1,1%), e notevolmente per i tumori tiroidei (da 9,2 a 15,4 per 100.000 - significativo APC: +5,6%) e prostatici (da 84,9 a 96,6 - APC: +1,3%, con un picco a 104,5 nel 2002-2004 - dato non mostrato in Tabella). Questo aumentato rischio di malattia non si è tradotto in un incremento del rischio di morte che, al contrario, è rimasto pressoché invariato o, nel caso del tumore prostatico, è addirittura diminuito (significativamente APC: -2,8%), potenzialmente anche per effetto di migliore prognosi (la sopravvivenza netta è significativamente aumentata in valore assoluto da 2,8 a 6 punti percentuali). Anche per i tumori ovarici si sono osservate tendenze ambivalenti: il modesto ma significativo decremento di incidenza (APC: -1,1%) non ha prodotto una riduzione di mortalità, nonostante la sopravvivenza sia migliorata significativamente (APD: +3,3%).

### NESSUN PROGRESSO

Quando il carico sanitario oncologico peggiora (incidenza e mortalità aumentano), non si sono fatti sostanziali progressi, nemmeno se la sopravvivenza migliora (pattern E).

**E. Nessun o non sufficiente progresso: sopravvivenza in aumento, incidenza e mortalità in aumento.** Non si registra progresso complessivo quando il carico sanitario aumenta, come nel caso del tumore polmonare nelle donne. I tassi di incidenza sono aumentati significativamente ogni anno del 2,4% nel 1999-2010 (da 17,7 a 21,8 per 100.000) e il parallelo incremento di mortalità (APC +1,5%) è stato probabilmente solo lievemente mitigato dalla migliore sopravvivenza a 5 anni (da 17% a 20%).

Le Figure 1-9 presentano andamenti più dettagliati per area geografica e per alcuni tumori principali o maggiormente interessati da incrementi di sopravvivenza.

*consequence of better prognosis (5-year net survival increased from 2.8% to 6% in absolute terms). The time trend combination was also ambivalent for ovarian cancer whose incidence declined modestly (from 13 to 11.8, -1.1% annually) without a consequent reduced mortality, even with slightly improved patient survival (+3.3%).*

### NO PROGRESS

*is achieved when cancer burden worsens, i.e., incidence and mortality are both on the rise, even though survival improves (pattern E).*

**E. No progress: increasing survival, increasing incidence and mortality.** *No progress is achieved when cancer burden globally increases, as for lung cancer in women. Incidence rates increased annually by 2.4% in 1999-2010 (from 17.7 to 21.8 per 100,000) and the mortality increase (APC +1.5%) was possibly mitigated by a small, but statistically significant, 5-year net survival improvement (from 17% to 20%).*

*Figures 1-9 present time trends by geographical area for a selection of common cancers.*

*Cancer risk profiles in Italy are characterized by a North to South gradient, coherently with an associated socio-economic deprivation gradient.*

*Lower values but less favourable time trends in cancer burden were observed in Southern Italy, compared to the North and to the national average, for male lung, cervix uteri, colon-rectum, female breast, non-Hodgkin lymphoma, stomach, prostate, kidney, and female lung cancer. For all these neoplasms, 5-year net survival was lower than average in Southern Italy. Northern areas, on the contrary, showed a higher burden and the most favourable time trends for the three indicators. Notable exceptions were stomach cancer, more frequent in Central Italy, and liver and bladder cancers, for which the highest risk is in Southern Italy (results not shown).*

### DISCUSSION

*Incidence, survival and mortality are the three epidemiological indicators needed to fully describe disease progression from diagnosis to death due to cancer. By combining time trends of these three indicators we identified descriptive patterns discriminating optimal/partial – or inadequate – progress in cancer control.*

*We analysed 5-year net survival time trends for 1999-2010 in Italy for 17 major cancer types in combination with associated age-adjusted incidence and mortality rates. Survival significantly increased for all the tumours taken into consideration, except for gastric cancer and all leukaemias. Survival changes were particularly marked for lymphomas and colorectal, prostate, and kidney cancer. Incidence increased dramatically for prostate and thyroid cancers and for lung cancer in*

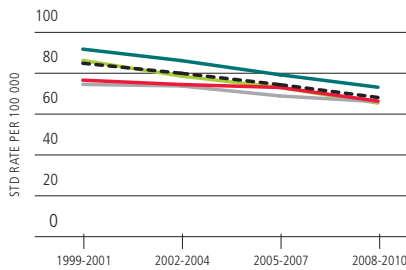
continua a pagina 202 ►

continued on page 202 ►

### 1 LUNG CANCER

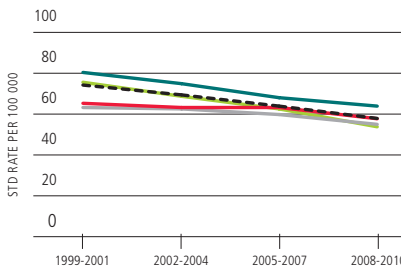
MALES

#### INCIDENCE



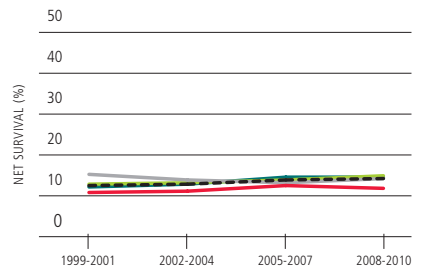
	1999-2001	2008-2010	1999-2010 APC
● NORTH WEST	91.4	73.1	-2.5*
● NORTH EAST	86.4	65.2	-3.0*
○ CENTRE	74.3	65.8	-1.4*
● SOUTH	76.6	66.3	-1.5*
-- POOL	85	67.8	-2.5*

#### MORTALITY



	1999-2001	2008-2010	1999-2010 APC
● NORTH WEST	80.6	64	-2.6*
● NORTH EAST	75.9	54	-3.6*
○ CENTRE	63.3	55.1	-1.4*
● SOUTH	65.5	57.6	-1.3*
-- POOL	74.7	58.1	-2.7*

#### 5-YEAR NET SURVIVAL



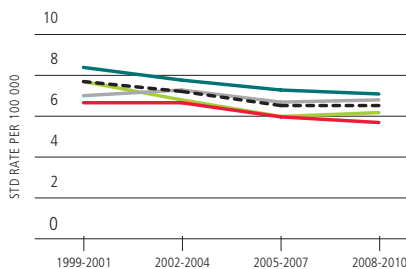
	1999-2001	2008-2010	1999-2010 APD
● NORTH WEST	12.2	14.8	2.6*
● NORTH EAST	13.0	15.0	2.1*
○ CENTRE	15.2	14.4	-0.9
● SOUTH	11.0	12.1	1.1*
-- POOL	12.6	14.5	1.9*

APC: Annual Percent Change; APD: Absolute Percent Difference; \* Statistically Significant Change

### 2 CERVIX UTERI CANCER

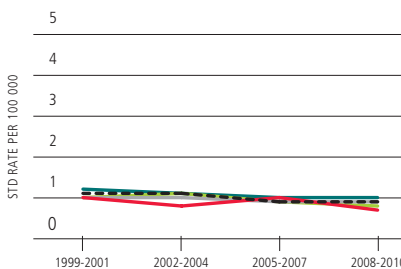
FEMALES

#### INCIDENCE



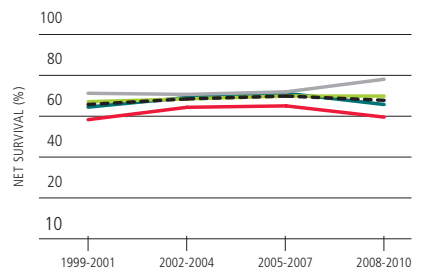
	1999-2001	2008-2010	1999-2010 APC
● NORTH WEST	8.4	7.1	-1.9*
● NORTH EAST	7.7	6.2	-2.6*
○ CENTRE	7	6.8	-0.3
● SOUTH	6.7	5.7	-1.6
-- POOL	7.7	6.5	-2.0*

#### MORTALITY



	1999-2001	2008-2010	1999-2010 APC
● NORTH WEST	1.2	1	-3*
● NORTH EAST	1	0.8	-2.7*
○ CENTRE	1	0.9	-1.9
● SOUTH	1	0.7	-0.3
-- POOL	1.1	0.9	-2.6*

#### 5-YEAR NET SURVIVAL



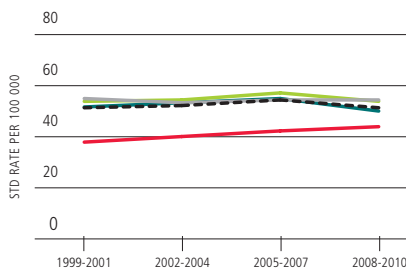
	1999-2001	2008-2010	1999-2010 APD
● NORTH WEST	64.4	65.4	1.0
● NORTH EAST	66.8	70.0	3.2*
○ CENTRE	71.1	78.0	6.9*
● SOUTH	58.3	59.2	0.9
-- POOL	65.4	68.0	2.6*

APC: Annual Percent Change; APD: Absolute Percent Difference; \* Statistically Significant Change

### 3 COLORECTAL CANCER

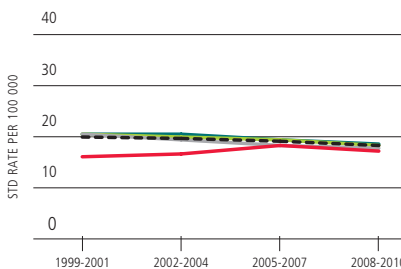
MALES & FEMALES

#### INCIDENCE



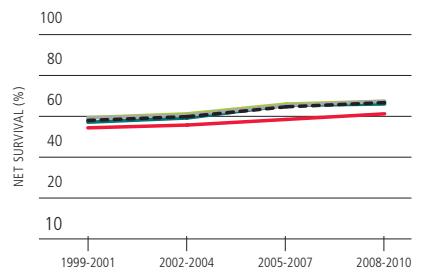
	1999-2001	2008-2010	1999-2010 APC
● NORTH WEST	51.7	50.1	0
● NORTH EAST	53.9	53.8	0.2
○ CENTRE	54.9	54.6	0.1
● SOUTH	37.9	43.8	1.7*
-- POOL	51.4	51.4	0.2

#### MORTALITY



	1999-2001	2008-2010	1999-2010 APC
● NORTH WEST	20.3	18.4	-1.2*
● NORTH EAST	20.4	18.1	-1.2*
○ CENTRE	20.5	17.7	-1.7*
● SOUTH	15.9	17.2	1.1
-- POOL	20	18.1	-1.1*

#### 5-YEAR NET SURVIVAL



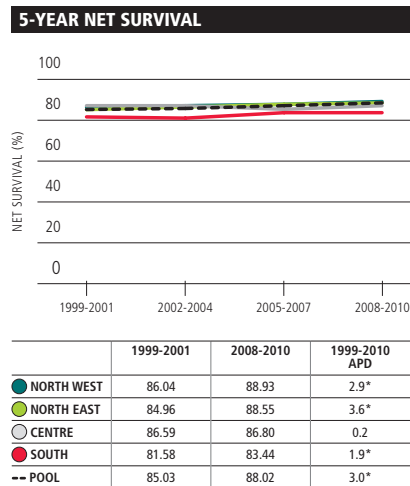
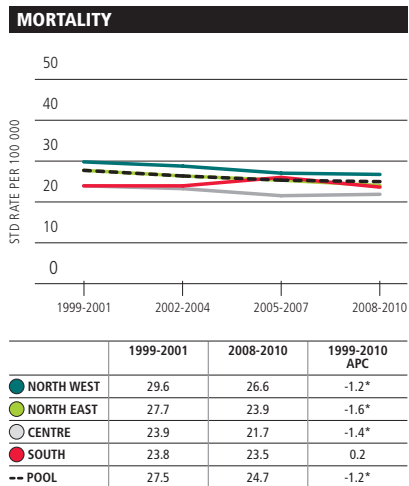
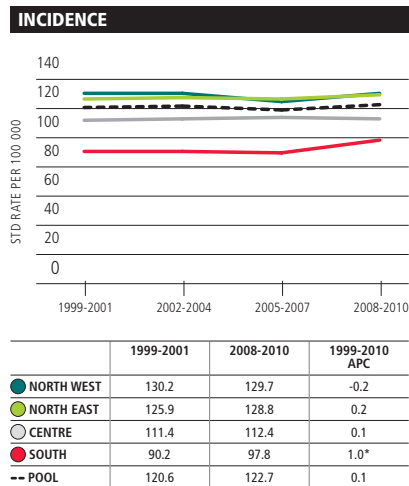
	1999-2001	2008-2010	1999-2010 APD
● NORTH WEST	56.8	65.5	8.7*
● NORTH EAST	59.0	67.3	8.3*
○ CENTRE	58.5	67.3	8.8*
● SOUTH	53.8	61.2	7.3*
-- POOL	57.7	66.1	8.4*

APC: Annual Percent Change; APD: Absolute Percent Difference; \* Statistically Significant Change

Figures 1-9 . Incidence, survival, and mortality trends 1999-2010 by geographical area for a selection of common cancers.

### 4 BREAST CANCER

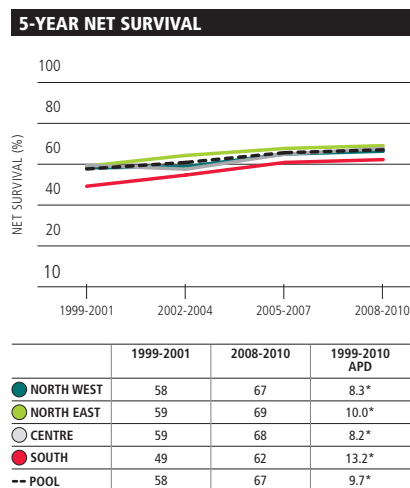
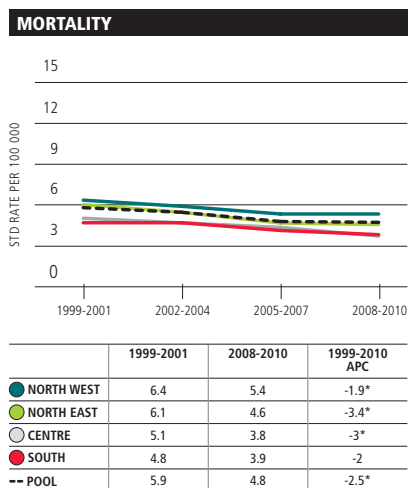
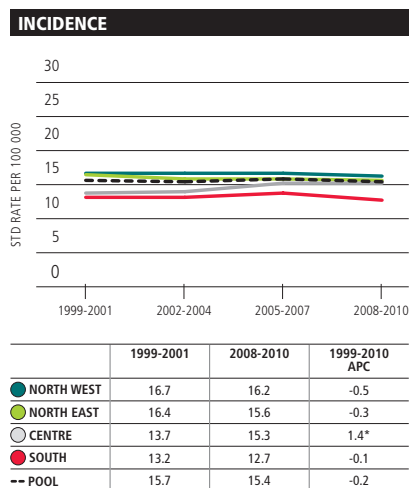
FEMALES



APC: Annual Percent Change; APD: Absolute Percent Difference; \* Statistically Significant Change

### 5 NON HODGKIN LYMPHOMA

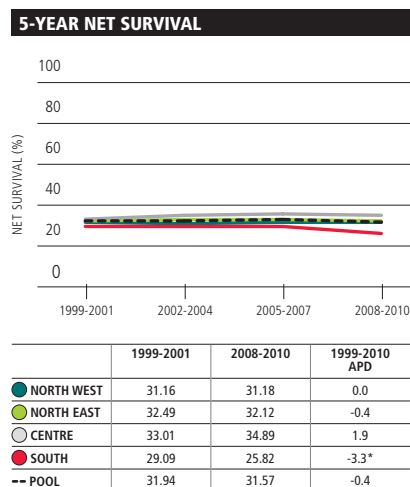
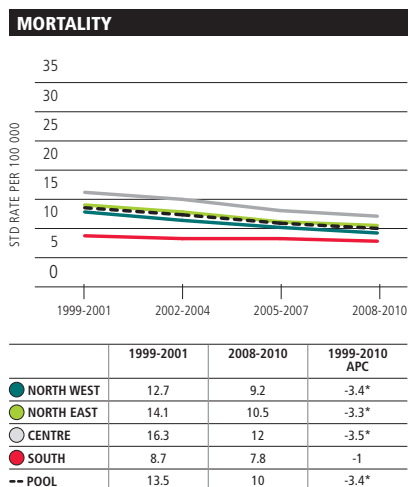
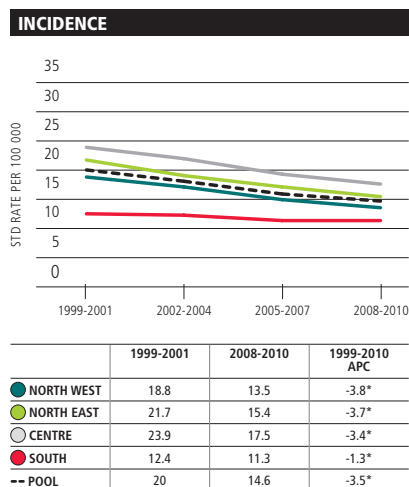
MALES & FEMALES



APC: Annual Percent Change; APD: Absolute Percent Difference; \* Statistically Significant Change

### 6 STOMACH CANCER

MALES & FEMALES

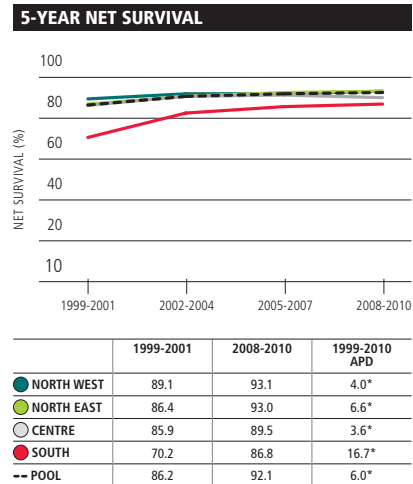
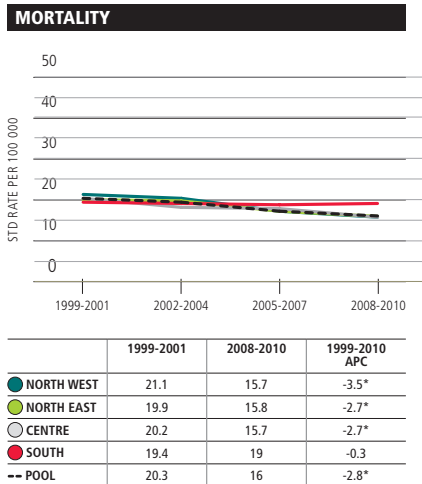
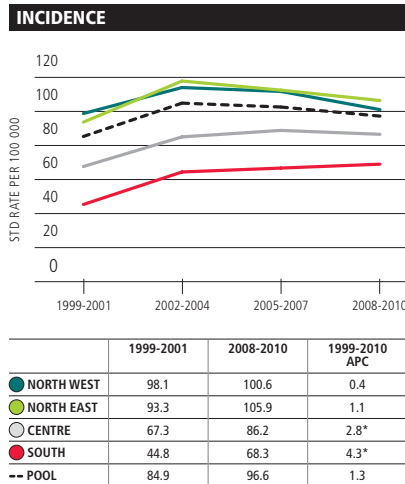


Figures 1-9 . Incidence, survival, and mortality trends 1999-2010 by geographical area for a selection of common cancers.



7 PROSTATE CANCER

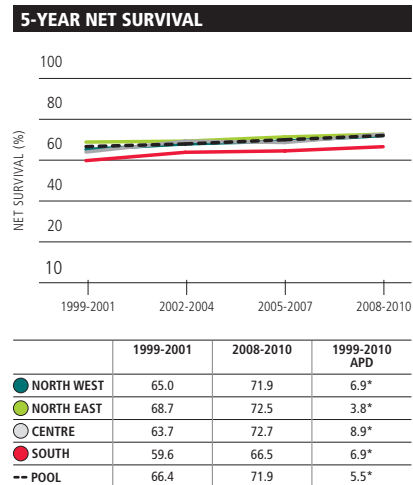
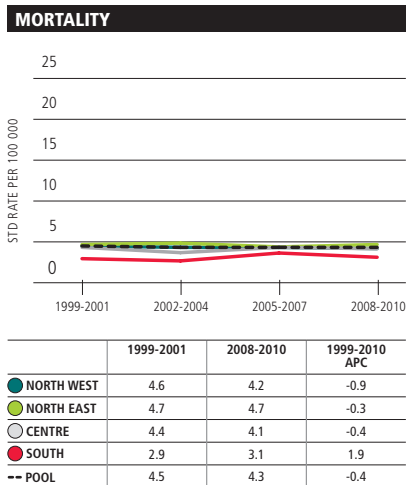
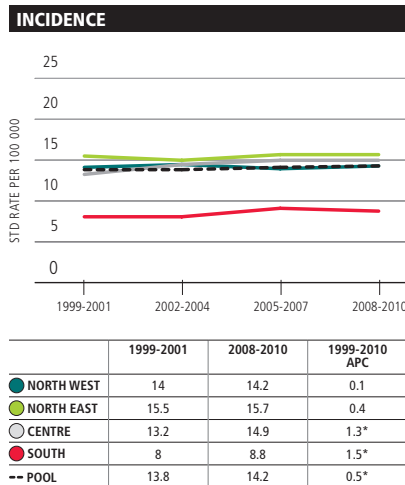
MALES



APC: Annual Percent Change; APD: Absolute Percent Difference; \* Statistically Significant Change

8 KIDNEY CANCER

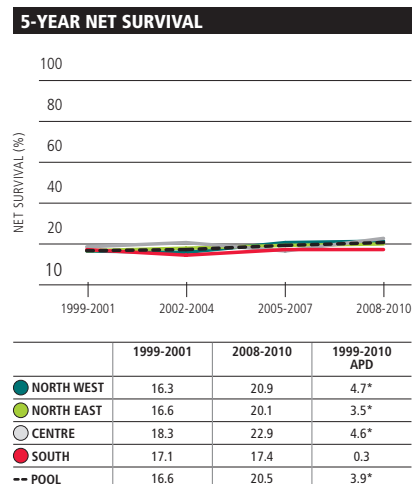
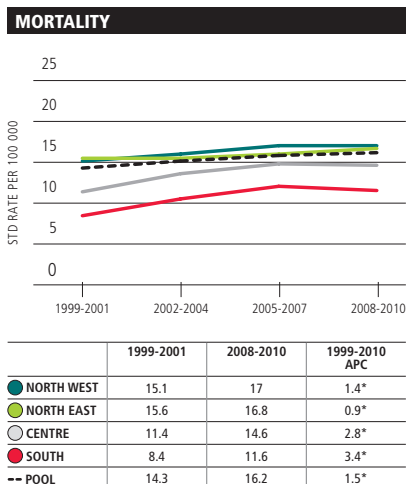
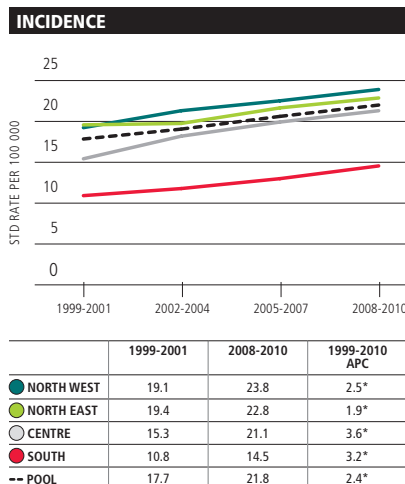
MALES & FEMALES



APC: Annual Percent Change; APD: Absolute Percent Difference; \* Statistically Significant Change

9 LUNG CANCER

FEMALES



APC: Annual Percent Change; APD: Absolute Percent Difference; \* Statistically Significant Change

Figures 1-9 . Incidence, survival, and mortality trends 1999-2010 by geographical area for a selection of common cancers.

► continua da pagina 198

Il profilo di rischio oncologico in Italia è caratterizzato da un netto gradiente Nord-Sud, coerentemente con l'associato gradiente di deprivazione socio-economica. Nel Sud Italia si osservano livelli di rischio di malattia più bassi, ma andamenti meno favorevoli rispetto al Nord e alla media nazionale per tumore del polmone maschile, cervice uterina, mammella, colon retto, stomaco, prostata, rene, tumore polmonare femminile e linfoma non Hodgkin. Per tutte queste neoplasie la sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi è più bassa della media nel Meridione. Le aree del Nord, al contrario, hanno tassi di rischio più elevati e tendenze più favorevoli nei tre indicatori. Eccezioni di rilievo sono costituite dal tumore gastrico, più frequente nel Centro Italia, e dai tumori di fegato e vescica, con rischio di malattia più elevato al Sud (risultati non mostrati).

## DISCUSSIONE

Incidenza, sopravvivenza e mortalità sono le tre grandezze necessarie per descrivere in modo completo la progressione dalla diagnosi al decesso per tumore. Combinando gli andamenti temporali di questi tre indicatori abbiamo identificato categorie descrittive che discriminano progressi ottimali, parziali o inadeguati raggiunti nel controllo del cancro.

Abbiamo analizzato le tendenze 1999-2010 della sopravvivenza netta a 5 anni in Italia per 17 tipi di tumore comparandoli con gli associati andamenti dei tassi di mortalità e incidenza standardizzati per età. La sopravvivenza è aumentata in modo significativo per tutti i tumori considerati, tranne per il tumore gastrico – e l'insieme delle leucemie.

Si sono riscontrati rilevanti incrementi di sopravvivenza per linfomi, tumori coloretali, prostatici, renali e del fegato. L'incidenza è aumentata per i tumori della prostata, della tiroide e per il tumore polmonare femminile. Più modesti, sebbene significativi, gli incrementi di incidenza per i tumori di pancreas, rene e linfoma di Hodgkin. La mortalità è risultata in riduzione o stabile per tutti i tumori, tranne per il tumore del polmone femminile.

Le considerazioni fatte a livello nazionale sono modulate da un gradiente Nord-Sud su scala regionale. E' vero che il carico sanitario dei tumori è generalmente massimo al Nord e minimo al Sud, ma la situazione è ribaltata se osserviamo le tendenze, generalmente più favorevoli nelle regioni del Nord, per esempio per colon retto e mammella. Di conseguenza il divario di incidenza tra Nord e Sud tende a restringersi e, se questi andamenti proseguiranno in futuro, il Sud Italia diventerà l'area a maggior rischio.

La copertura di registrazione in Italia non è uniforme nel tempo e il periodo 1999-2010 rappresenta un compromesso per massimizzare l'intervallo temporale (12 anni) e contemporaneamente la copertura geografica. Per tumori a buona prognosi, quali i tumori di mammella, prostata,

► continued from page 198

*women, and only slightly for pancreatic cancer, kidney cancer, and Hodgkin lymphoma. Mortality rates decreased or were stable for all examined tumours but lung cancer in women.*

*Progress/regress patterns seen at the national level are modulated by a North to South regional gradient. The cancer burden was generally highest in Northern Italy and lowest in the South, but the situation is reversed in terms of trends, which were more favourable in Northern regions, for instance for colorectal and breast cancers. These trends led the North-to-South gap to shrink over time. If these tendencies are confirmed in the future, the Southern areas of the country will become those at highest risk.*

*Registration coverage in Italy is not uniform over time and the period 1999-2010 represents a compromise to obtain the longest period (twelve years) with the highest coverage of all country areas. For high prognosis cancers, like breast, prostate, or thyroid cancer, or Hodgkin lymphoma, mortality 1999-2010 time trends reflect a non-negligible (and varying over time) proportion of deaths among patients diagnosed before 1999, and this limits the correlation between incidence and mortality trends.<sup>3</sup> A longer time series would be needed for a more accurate assessment.*

*Survival changes may also be due to shifts in the case-mix by stage (due to improved diagnostics or screening), subsite, or morphology (due to changes in the prevalence of risk factors in the population). Analyses of incidence-based mortality and mortality by stage at diagnosis, which were not possible in this study, would help to make a more proper assessment.<sup>7,8</sup>*

*Progress and failure in primary prevention emerged clearly for lung cancer: optimal progress was achieved for men, while no progress emerged for women. The dramatic reduction in male smoker prevalence represents a big success of prevention campaigns, and mitigated the parallel rise in the number of female smokers. The small prognostic improvements also likely contributed to reduce mortality.*

*All cancer types targeted by mass screening campaigns in Italy – cervical, breast, and colorectal cancer – showed positive trends (patterns A or B). The drop in incidence of cervical cancer reflects early detection through Pap test and removal of pre-cancerous lesions. A similar preventive effect is also given by colonoscopy. Survival increased remarkably for colorectal cancers, as a consequence of earlier diagnosis, surgical and adjuvant therapy advancements,<sup>16</sup> and this contributed to mortality decline.*

*Non-Hodgkin lymphoma benefited from relevant therapeutic advances introduced in clinical practice in the early 2000s.<sup>17</sup> Increased survival, the highest absolute increase among the examined cancer types, had an impact on mortality, which declined remarkably even in a context of stable incidence.*

*Diagnostic changes and increased surveillance may imply overdiagnosis, i.e., detection of tumours that would not have*

tiroide o linfoma di Hodgkin, le tendenze della mortalità 1999-2010 riflettono una quota non trascurabile (oltretutto variabile nel tempo) di decessi tra casi diagnosticati prima del 1999, e questo limita la correlazione tra le tendenze di incidenza e mortalità.<sup>3</sup> Per una valutazione più accurata sarebbero necessarie serie temporali più lunghe.

La sopravvivenza può cambiare anche a seguito di variazioni nella composizione dei casi per stadio, sottosede o morfologia, a fronte di migliori tecniche diagnostiche, screening o cambiamenti nella prevalenza dei fattori di rischio nella popolazione. L'analisi della mortalità dei casi incidenti aiuterebbe questo tipo di valutazioni, ma non è stata possibile in questo studio.<sup>7,8</sup>

I progressi e le criticità nella prevenzione primaria emergono chiaramente nel caso del tumore polmonare: si sono raggiunti ottimi progressi per gli uomini, mentre per le donne la situazione è ancora critica e plausibilmente in peggioramento. La minor prevalenza di fumatori nel sesso maschile rappresenta un grande successo delle campagne antifumo. Queste misure hanno limitato verosimilmente anche l'aumento di fumatrici. Anche i piccoli miglioramenti prognostici possono aver avuto un ruolo nel ridurre la mortalità (o nel contenerne l'aumento).

Tutti i tumori obiettivo dei programmi di screening italiani – cervice uterina, mammella e colon retto – hanno mostrato tendenze positive (pattern A e B). Il calo di incidenza del cervicocarcinoma riflette l'individuazione precoce della malattia attraverso il pap-test e la rimozione di forme precancerose. Un simile effetto preventivo si ha anche con la colonscopia. Il notevole incremento di sopravvivenza per i tumori coloretali, conseguente sia a diagnosi più precoce sia ad avanzamenti in chirurgia e terapia adiuvante,<sup>16</sup> ha contribuito verosimilmente a ridurre la mortalità.

I linfomi non-Hodgkin hanno beneficiato di importanti progressi terapeutici entrati nella pratica clinica nei primi anni Duemila.<sup>17</sup> L'incremento di sopravvivenza, il più alto in termini assoluti tra tutti i tumori esaminati, ha avuto un impatto sugli andamenti di mortalità che si è ridotta perfino in un contesto di incidenza stabile.

Cambiamenti diagnostici e aumentata sorveglianza possono implicare sovradiagnosi, ossia l'individuazione di tumori che non sarebbero mai stati letali. Un tipico esempio è rappresentato dai tumori tiroidei la cui incidenza è aumentata enormemente, a fronte di lievi incrementi di sopravvivenza e nessun cambiamento per la mortalità. Queste tendenze riflettono in larga misura infatti la crescente diagnosi di piccole lesioni papillari non fatali che inflazionano l'incidenza, provocano leggeri aumenti di sopravvivenza senza nessun riflesso sulla mortalità, un fenomeno osservato in molti paesi.<sup>18</sup> Andamenti simili si osservano per il tumore prostatico: l'incidenza è cresciuta in modo marcato, con

*caused death. An example is represented by thyroid cancer. Incidence increased dramatically in the study period, survival increased only slightly, while mortality did not change. This pattern largely reflects increased diagnosis of non-fatal small papillary lesions, inflating incidence and increasing survival, with no impact on mortality, a phenomenon observed in many countries.<sup>18</sup> A similar pattern is observable for prostate cancer: incidence rose sharply, with a peak in the middle of the study period and a stabilization thereafter, but this had no consequences on mortality, which, conversely, declined significantly. This pattern reflects the widespread diffusion of PSA testing, with overdiagnosis of non-fatal prostate cancers, mixed with possible benefits from earlier diagnosis and improved patient care.<sup>19</sup>*

*A documented lower population coverage and a delayed implementation of organized screening in Southern regions<sup>20</sup> are factors to be considered to explain the lower performance, in terms of outcome and cancer burden reduction, observed in Southern Italy. Socio-economic disparities also contribute to explain the less favourable tendencies observed in the South, since most cancer risk factors – e.g., smoking, alcohol consumption, obesity/overweight, high consumption of saturated fats – are associated with socio-economic deprivation. Time trends of official statistics show, for instance, a systematically higher prevalence in Southern Italy compared to the North, of smoking (among men) and obesity (both sexes).<sup>21</sup>*

*Patterns of cancer burden and outcome observed in Italy for cervical cancer, lung cancer in men, colorectal cancer, non-Hodgkin lymphoma, kidney, thyroid, prostate, and lung cancer in women are similar to those observed over the same period in international studies in the US<sup>6</sup> and the Netherlands.<sup>7</sup> Although far from exhaustive, this first joint epidemiological evaluation of cancer burden and outcome trends in Italy has highlighted relevant progress resulting from successful prevention, screening implementation, and more effective patient management. Reducing smoking prevalence, particularly among women, and ensuring equal access to early diagnosis and best care, particularly in more deprived areas, are priorities for further improvement.*

un picco a metà del periodo di studio e una stabilizzazione successiva (Figura 7), ma questo non ha avuto effetti sulla mortalità che, al contrario, è diminuita significativamente. Questo pattern riflette l'effetto combinato di sovradiagnosi di tumori non fatali conseguente alla diffusione del test PSA, e di reali benefici derivanti da anticipazione diagnostica e migliorata gestione dei pazienti.<sup>19</sup>

Una documentata minor copertura di popolazione e una ritardata implementazione degli screening organizzati nelle regioni meridionali sono fattori da considerare per spiegare la bassa performance osservata nel Sud Italia.<sup>20</sup> Anche le disparità socio-economiche contribuiscono a spiegare le tendenze meno favorevoli registrate al Sud rispetto al Nord. La maggior parte dei fattori di rischio del cancro – quali fumo, consumo di alcol, obesità e sovrappeso, alto consumo di grassi saturi, sono infatti associati a deprivazione socioeconomica. Per esempio le tendenze recenti osservate nelle statistiche ufficiali mostrano una prevalenza sistematicamente più elevata nel meridione rispetto al Nord per quanto riguarda fumo (uomini) e obesità (entrambi i sessi).<sup>21</sup>

I profili di rischio e di esito osservati in Italia per i tumori di cervice uterina, polmone, colon-retto, rene, tiroide, prostata e linfomi non Hodgkin sono simili a quelli osservati nello stesso arco temporale in studi internazionali negli Stati Uniti<sup>6</sup> o in Olanda.<sup>7</sup>

Pur non essendo esaustiva, questa prima valutazione epidemiologica dei profili di rischio ed esito in Italia ha evidenziato importanti passi avanti nel controllo dei tumori grazie ad azioni preventive di successo, implementazione dello screening oncologico, e più efficace cura dei pazienti. Ridurre la prevalenza di fumatori, in modo particolare nel sesso femminile, e garantire equo accesso a diagnosi precoci e a protocolli terapeutici ottimali, in particolare nelle aree più deprivate, rimangono linee strategiche prioritarie per progredire ulteriormente.

## BIBLIOGRAFIA/ REFERENCES

1. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15(1):23-34.
2. Allemani C, Weir AK, Carreira H et al Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25676887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 2014;385:977-1010.
3. Dickman PW, Adami HO. Interpreting trends in cancer patient survival. *J Internal Med* 2006;260:103-17.
4. Autier P, Boniol M. Caution needed for country-specific cancer survival. *Lancet* 2011;377:99-101.
5. Ellis L, Woods LM, Estève J, Eloranta S, Coleman MP, Rachet B. Cancer incidence, survival and mortality: Explaining the concepts. *Int J Cancer* 2014;135:1774-82.
6. Sant M, Francisci S, Capocaccia R, Verdecchia A, Allemani C, Berrino F. Time trends of breast cancer survival in Europe in relation to incidence and mortality. *Int J Cancer* 2006;119(10):2417-22.
7. Cho H, Mariotto A, Schwartz LM, Luo J, Woloshin S. When do changes in cancer survival mean progress? The insight from population incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst Monographs* 2014; 49: 187-97.
8. Karim Kos H, Kiemeny L, Louwman M, Coebergh JW, de Vries E. Progress against cancer in the Netherlands since the late 1980s: an epidemiological evaluation. *Int J Cancer* 2012;130:2981-89.
9. Minicozzi P, Otter R, Primic-Zakelj M, Francisci S (Eds) Survival of Cancer Patients in Europe, 1999-2007: The EURO CARE-5 Study. *Eur J Cancer* 2015;1(15): 2099-2268.
10. AIRTUM Working Group. Report 2016. La sopravvivenza dei pazienti oncologici in Italia. *Epidemiol Prev* 2017;41(2) suppl1:205-26
11. <https://surveillance.cancer.gov/jointpoint/download>
12. Pohar Perme M, Stare J, Estève J. On estimation in relative survival. *Biometrics* 2012;68(1):113-20.
13. Brenner H and Rachet B. Hybrid analysis for up-to-date long-term survival rates in cancer registries with delayed recording of incident cases. *Eur J Cancer* 2004; 40(16): 2494-501.
14. Corazzari I, Quinn M, Capocaccia R. Standard cancer patient population for age standardising survival ratios. *Eur J Cancer*. 2004;40(15):2307-16.
15. Dickman PW, Coviello E. Estimating and modelling relative survival. *The Stata Journal* 2015; 15:186-215.
16. Wolpin BM, Meyerhardt JA, Mamon HJ, et al. Adjuvant treatment of colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 2007;57(3):168-85.
17. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2012;380(9844):848-57.
18. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, et al. Worldwide thyroid-cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis. *New Engl J Med* 2016; 2016;375(7):614-17.
19. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014;384(9959):2027-35.
20. Osservatorio Nazionale Screening. Undicesimo rapporto 2015. *Epidemiol Prev* 2015;39(3) Suppl 1:1-125.
21. Heath for All Italy Database. <https://www.istat.it/it/archivio/14562>