

Materiali e metodi

Sedi

Per la definizione delle sedi è stata utilizzata la Classificazione internazionale delle malattie 10^a revisione,¹ secondo i raggruppamenti indicati nella Tabella 1.

Incidenza

Con il termine incidenza si indicano le nuove diagnosi tumorali effettuate in una popolazione definita, in un certo arco temporale.

Nelle tabelle A1 e A2 (pp. 138-139) viene presentata la casistica AIRT relativa ai casi di tumore incidenti nel periodo 1998-2002 utilizzata in questa monografia.

Mortalità

Con il termine mortalità si indicano i decessi tumorali riscontrati in una popolazione, in un certo arco temporale. Nelle tabelle B1 e B2 (pp. 140-141) viene presentata la casistica AIRT relativa ai decessi neoplastici nel periodo 1998-2002.

Tasso grezzo (di incidenza o mortalità)

Il tasso grezzo è una misura di frequenza che si costruisce rapportando il numero di casi incidenti (o di decessi) per tumore (n), verificatisi in un certo intervallo di tempo (t) in una popolazione, alla popolazione nella quale sono stati diagnosticati (o deceduti) (N) per il tempo durante il quale sono avvenute le diagnosi (o i decessi) (t).

Tasso grezzo = numero di nuovi casi diagnosticati (o decessi) in una popolazione in un definito intervallo temporale/popolazione a rischio per il tempo in cui è stata osservata

$$\text{Tasso grezzo} = [n/(N*t)]*100.000$$

Di solito il tasso è riferito agli eventi occorsi in una popolazione in un anno. In questo modo la frazione esprime il numero di tumori (o di decessi) che si sono verificati per ogni soggetto della popolazione in un anno. Essendo i tumori un fenomeno relativamente raro, solo una piccola parte della popolazione si ammala (o muore) per tumore, e quindi la frazione

$$\frac{\text{casi (o decessi)}}{\text{popolazione a rischio di ammalarsi (o di morire) in un anno}}$$

è un numero decimale molto inferiore all'unità. Per rendere il numero più facilmente leggibile i tassi di incidenza

Materials and methods

Sites

We used the 10th revision of the International Classification of Diseases¹ to define cancer sites, in Table 1 the analysed cancer sites are shown.

Incidence

Incidence is the number of newly diagnosed cancers that occur in a given population in a certain span of time.

Tables A1 and A2 (pp. 138-139) show the AIRT data about incident cases in the period 1998-2002.

Mortality

Mortality is the number of cancer deaths that occur in a given population in a certain span of time.

Tables B1 and B2 (pp. 140-141) show the AIRT mortality data in the period 1998-2002.

Crude rate (incidence or mortality)

The crude rate is the number of incident cancer cases (or deaths) (n) that occur during a period of time (t) in a population divided by the population where they have been diagnosed (or died) (N) and the time during which the diagnoses (or deaths) have occurred (t).

Crude rate = number of newly diagnosed cases (or deaths) in a population in a certain time span / population at risk for the time during which it is observed

$$\text{Crude rate} = [n/(N*t)]*100,000$$

Usually crude rates refer to cases and deaths during one year. Therefore, the fraction indicates the number of cases (or deaths) for each subject in the population during one year. Because cancers are rare, only a small proportion of subjects develop (or die from) a cancer, therefore the fraction

$$\frac{\text{cases (or deaths)}}{\text{population at risk of being diagnosed with (or dying from) a cancer in a year}}$$

is a very small decimal number, far smaller than 1. To make it easily readable, rates are multiplied by 100,000 and therefore indicate the number of cases or deaths every 100,000 subjects/year.

Age-specific rates

Age-specific rates are computed referring the number of cases (or deaths) occurred in a specific age-group, usually 5-years (n_i), to the corresponding population (N_i) for the time of

e di mortalità sono riferiti non a un singolo soggetto ma a 100.000 soggetti.

Tassi specifici per età

I tassi specifici per età sono calcolati rapportando il numero di casi (o decessi) occorsi in una certa fascia d'età, di solito quinquennale (n_i), alla popolazione corrispondente (N_i) per il tempo in cui è stata osservata. Il tasso è solitamente riferito agli eventi occorsi in un anno in 100.000 soggetti di quella fascia d'età.

Tasso specifico per età = numero di nuovi casi diagnosticati (o decessi) in una certa fascia d'età di una popolazione in un definito intervallo temporale / popolazione a rischio in una specifica fascia d'età per il tempo in cui è stata osservata

$$\text{Tasso specifico} = [n_i / (N_i * t)] * 100.000$$

Tassi standardizzati per età

Una parte delle differenze tra i tassi dei vari registri può essere dovuta alla diversa struttura per età delle relative popolazioni. I tumori sono infatti una patologia osservata prevalentemente nei soggetti in età avanzata, perciò in una popolazione con una quota maggiore di anziani si potrà riscontrare una maggiore frequenza di tumori. Per rendere possibile il confronto fra popolazioni diverse, ma anche fra periodi diversi nell'ambito della stessa popolazione, si applica il metodo di standardizzazione per età, tramite il quale l'incidenza viene riferita a una popolazione di struttura standard. In questo studio abbiamo utilizzato il metodo di standardizzazione diretta,² impiegando la popolazione standard europea (<http://seer.cancer.gov/stdpopulations/>). Il tasso standardizzato indica quanti casi (o decessi) avremmo avuto se le popolazioni in questione avessero avuto la struttura per età della popolazione standard utilizzata.

Tasso standardizzato per età = sommatoria dei prodotti dei tassi età specifici della popolazione in studio per i corrispondenti gruppi d'età della popolazione standard (P_i) / sommatoria della popolazione standard (P)

$$\text{Tasso standardizzato} = [(\sum (n_i / N_i * t) * P_i) / \sum P_i] * 100.000$$

Stima dei casi incidenti

In Italia non esiste un sistema di rilevazione delle nuove diagnosi tumorali su base nazionale; l'Associazione italiana registri tumori copre circa il 26% dei residenti e prevalentemente in aree del Centro-Nord Italia.

E' comunque possibile stimare il numero di casi e per questo esistono diversi approcci metodologici.

Nelle schede tumore specifiche della presente pubblicazione sono fornite le stime sulla numerosità dei nuovi casi incidenti in Italia, riferite all'anno 2002, prodotte dal-

observation. Usually the rate refers to one year and 100,000 subjects in a specific age group.

Age-specific rate = number of newly diagnosed cases (or deaths) in a specific age group during a certain time span / population at risk in a certain age group for the time of observation

$$\text{Specific rate} = [n_i / (N_i * t)] * 100,000$$

Age-standardised rates

Part of the differences that we observed across Registries may be due to the different age structure in the populations. Cancer is a disease particularly frequent among the elderly; therefore a population with a greater percentage of elderly people could have a greater number of cancer diagnoses. To make the comparison across populations possible, but also to compare the same population in different calendar years, we can use the method of age standardisation. With this method the incidence is referred to a population with a standard age structure. In this publication we used direct age-standardisation² with the European standard population (<http://seer.cancer.gov/stdpopulations/>). The age-standardised rate indicates how many cases (or deaths) we would have had if the structure of the population we are studying had been that of the standard population.

Age-standardised rate = sum of the product of age-specific rates for the age classes of the standard population (P_i) / sum of the classes of the standard population (P)

$$\text{Standardised rate} = [(\sum (n_i / N_i * t) * P_i) / \sum P_i] * 100,000$$

Estimate of incident cases

In Italy there is no national system for cancer registration. The Italian Network of Cancer Registries involves about 26% of the resident population, mainly in northern and central Italy.

However, it is possible to estimate, with different methodologies, the expected number of cases.

In this publication, for the cancer-specific section, we used the estimates for Italy 2002 produced by the International Agency for Research against Cancer (IARC), in Lyon. These estimates have been produced by means of a software, Globocan,³ that also produces mortality and prevalence data for each nation worldwide; the software is freely available at <http://www-dep.iarc.fr/globocan/downloads.htm>

Moreover, in this monograph there is a section with the estimates of the number of newly diagnosed cancers, and incidence rates, for Italy in 2006. These estimates are available for the following cancer sites: all sites (but skin), stomach, colorectal, lung, female breast and prostate. These estimates are computed by means of MIAMOD (Mortality Incidence

Tabella 1. Sedi analizzate nelle schede tematiche dell'AIRT secondo la Classificazione internazionale delle malattie 10ª edizione (ICD-10).

Table 1. Cancer sites analysed in the AIRT section according to the International Classification of Disease, 10th edition (ICD-10).

l'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC) di Lione. Queste stime sono ottenute tramite il software Globocan,³ uno strumento che produce, oltre alle stime di incidenza, anche quelle di mortalità e prevalenza a livello nazionale per tutto il mondo, accessibile gratuitamente all'indirizzo internet:

<http://www-dep.iarc.fr/globocan/downloads.htm>

Nella presente monografia esiste inoltre una sezione relativa alle stime del numero dei nuovi casi e dei tassi di incidenza per l'Italia riferite all'anno 2006 per le sedi seguenti: tutti i tumori (esclusi gli epitelomi della cute), stomaco, colon-retto, polmone, mammella femminile e prostata.

Queste stime di incidenza, relative alla sola popolazione 0-84 anni, sono state ottenute tramite l'uso della metodologia MIAMOD (Mortality Incidence Analysis MODEL) a partire dai dati ufficiali di mortalità forniti dall'ISTAT per il periodo 1970-1999, e dai dati di sopravvivenza pubblicati dagli RT per il periodo 1978-1994.⁴ Questi dati aggiornano stime precedenti disponibili all'indirizzo internet: www.tumori.net

Il metodo MIAMOD⁵ si basa sulla relazione che lega la mortalità per un dato tumore alla probabilità che esso insorga (incidenza) e alla probabilità di sopravvivenza. Si assume che l'incidenza sia funzione di età e anno di diagnosi, oltre che della coorte di nascita del paziente. Per la sopravvivenza si utilizza o il dato empirico osservato dagli RT o una sua stima, ricavata dal dato osservato, che consente di estrapolare i valori di sopravvivenza su scala sia geografica sia tempora-

Topografia	Descrizione
C01-06,09-14,32	Upper respiratory and digestive organs (Tongue, oral cavity, oropharynx, nasopharynx, hypopharynx, NOS pharynx, larynx) Vie aerodigestive superiori (lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe nas, laringe)
C15	Oesophagus Esofago
C16	Stomach Stomaco
C18-21	Colorectal Colon-retto
C18	Colon Colon
C19-21	Rectum Retto
C22	Liver Fegato
C23-24	Gallbladder Colecisti
C25	Pancreas Pancreas
C33-34	Lung Polmone
C40-41	Bone Osso
C43	Skin, melanoma Cute, melanomi
C44	Skin, non-melanoma Cute, non melanomi
C45	Mesothelioma Mesotelioma
C46	Kaposi's sarcoma Sarcoma di Kaposi
C47,49	Soft tissue Tessuti molli
C50	Breast Mammella
C53	Cervix uteri Utero, collo
C54	Corpus uteri Utero, corpo
C56	Ovary Ovaio
C61	Prostate Prostata
C62	Testis Testicolo
C64-66,68	Kidney and other urinary tract Rene e altri organi urinari
C67	Urinary bladder Vescica
C70-72	Central Nervous System Sistema nervoso centrale
C73	Thyroid Tiroide
C81	Hodgkin's lymphoma Linfoma di Hodgkin
C82-85,96	Non-Hodgkin's lymphoma Linfomi non Hodgkin
C88-90	Multiple myeloma Mieloma multiplo
C91-95	Leukaemia Leucemie
C91.0	Acute lymphatic leukaemia Leucemia linfatica acuta
C91.1	Chronic lymphatic leukaemia Leucemia linfatica cronica
C92.0	Acute myeloid leukaemia Leucemia mieloide acuta
C92.1	Chronic myeloid leukaemia Leucemia mieloide cronica
C00-C95	All sites Tutte le sedi
C00-C43, C45-C95	All sites except non-melanoma skin cancers Tutte le sedi escluso la cute, non melanomi

Analysis MODEL), from official mortality data for the period 1970-1999, and from the Cancer Registry survival data, for the period 1978-1994.⁴ These estimates update previous data available at www.tumori.net

The MIAMOD method⁵ is based on the mathematical equation relating mortality for a specific cancer to the probability to be diagnosed for it (incidence) and to survive it (survival). Incidence is assumed to be a function of age and year of diagnosis and of the birth cohort of patients.

As survival input data, either the empirical CR observations or a model-based estimate derived from them can be used. Model-based survival estimates allow to extrapolate values for geographical areas and diagnosis periods not covered by can-

le. I parametri del modello età-periodo-coorte di incidenza vengono quindi stimati tramite una regressione sui dati osservati di mortalità per il tumore specifico. L'incidenza è proiettata negli anni successivi all'ultimo anno di osservazione della mortalità, sulla base dei parametri stimati, assumendo che gli effetti legati a età alla diagnosi e alla coorte di nascita si mantengano stabili. L'eventuale effetto del periodo di diagnosi si proietta conservandone solo la componente lineare. Per il presente lavoro si è utilizzata una stima modellistica dei dati di sopravvivenza empirici, per ottenere valori il più possibile rappresentativi dell'Italia nel suo complesso e ovviare alla mancanza di copertura geografica degli RT specie nel Sud Italia.⁶

Rischio cumulativo

La misura di frequenza che abitualmente è possibile calcolare è il tasso, ma quella che in realtà sarebbe più interessante analizzare è il rischio, ovvero la probabilità individuale di sviluppare una malattia in un certo intervallo temporale. E' possibile trasformare i tassi in rischi tramite una formula matematica.

Nella presente pubblicazione si sono calcolati i rischi cumulativi in diversi archi temporali (0-54, 0-64, 0-74, 0-84 anni) ovvero la probabilità di contrarre un tumore, o di morire a causa di questo, nel corso dell'arco della vita compreso dalla nascita fino ai 54, o 64, o 74, o 84 anni di età.

Si tratta di una misura ipotetica e di valore sostanzialmente indicativo, in quanto necessita di assunzioni difficilmente realizzabili, quali per esempio la costanza dei tassi utilizzati per l'intero arco di tempo considerato (per esempio 74 anni) e l'assenza di mortalità competitiva. D'altra parte è una misura fortemente informativa perché quantifica, seppur grossolanamente, il rischio individuale.

$$\text{Rischio cumulativo} = 1 - e^{(-H * \sum Ti / K)}$$

in cui

Ti = tasso specifico per età; H = ampiezza delle classi d'età; \sum = sommatoria per classi d'età; K = solitamente 100.000.

Dati di mortalità

Per i dati di mortalità dell'area AIRT si sono utilizzati i dati forniti dall'ISTAT a livello provinciale. Quando l'area del Registro non corrispondeva a quella provinciale (registri di Torino, Genova, Veneto e Napoli) si sono utilizzati dati locali.

Per quanto riguarda il Registro di Napoli non sono stati forniti dati di mortalità disaggregati per le singole leucemie, per le vie biliari, per i tumori della cervice e del corpo uterino, che pertanto mancano negli specifici grafici. Per i dati a livello nazionale si sono utilizzati i dati ISTAT relativi al 2002.

Per l'analisi degli andamenti temporali a livello naziona-

le. *Age-period-cohort (APC) incidence model parameters are then estimated through a regression on cancer-specific mortality. Incidence is forward projected, after the last year of mortality observation, by using the APC parameter estimates.*

Age at diagnosis and birth cohort effects are assumed to remain valid in the projection years, while only a linear drift of year at diagnosis effect is retained in projections. To derive a survival estimate representative of the whole nation, thus compensating the lack of registration coverage in southern Italy, a model has been fitted to the empirical data according to a recently published methodology.⁶

Cumulative risk

The measure that is usually computed is the rate, but what it would be interesting to measure is the risk, the individual probability of developing (or dying from) a cancer during a certain period of time. It is possible, by means of a mathematical formula, to transform rates into risks. In this publication we computed cumulative risks for different life spans (0-54, 0-64, 0-74 and 0-84 years) that show the probability of developing a cancer (or dying of a cancer), within the first 54, or 64, or 74, or 84 years of life.

This measure is just hypothetical because it requires assumptions that usually are not true, e.g. stable rates over a very long period (e.g. 74 years) and no competitive causes. On the other hand it is very informative, although roughly, because it quantifies the individual risk.

$$\text{Cumulative risk} = 1 - e^{(-H * \sum Ti / K)}$$

Ti = age-specific rate; H = age range width; \sum = age group summation; K = usually 100,000.

Mortality data

As regards AIRT area mortality data, we used ISTAT data for province-based Registries. For Registries based on areas other than provinces (Turin, Genoa, Veneto, and Naples) we used local data.

As regards the Naples Registry, it did not supply data for specific leukaemias, for biliary tract cancer and for corpus and cervix uteri cancer, therefore this data are lacking in the specific tables.

Data for mortality in Italy for 2002 were supplied by ISTAT.

Data for mortality in Italy for the period 1970-2002 were supplied by ISTAT. Due to a change from manual to automatic coding of cause of death, a change which occurred in 1995, a break of continuity was observed between pre- and post-1995 mortality time series. This pitfall has been overcome by applying a correction coefficient, ranging from 0.90 to 0.99 according to cancer site, to the 1970-1994 mortality rates.

le si sono utilizzati i dati ISTAT relativi al periodo 1970-2002. Per correggere una discontinuità delle serie storiche dovuta all'introduzione della codifica automatica nel 1995, i tassi di mortalità del periodo 1970-1994 sono stati moltiplicati per coefficienti di raccordo calcolati per mezzo di una codifica effettuata dall'ISTAT in doppio (cioè sia manuale sia automatica) su base campionaria nel corso del 1995. I coefficienti di raccordo variano da 0,90 (tumori della vescica) a 0,99 (tumori della mammella).

Confronti temporali

Per i confronti temporali di incidenza (e di mortalità) abbiamo utilizzato un pool di registri che comprende tutti i registri per i quali erano disponibili nella banca dati almeno 3 anni di incidenza per ogni quinquennio considerato (1988-1992, 1993-1997, 1998-2002).

Questi dati esprimono quindi una media dei valori osservati nei singoli registri nei vari quinquenni. La scelta di includere solo i registri per i quali fosse presente almeno un triennio in ogni periodo è stata motivata da un lato dalla volontà di dare la massima rappresentatività ai registri, dall'altro a evitare possibili distorsioni legate all'ingresso in periodi diversi di registri con livelli di incidenza (o mortalità) differenti, che potevano dare origine a un trend fittizio.

I registri inclusi sono: Genova, Firenze e Prato, Modena, Parma, Ragusa, Romagna, Torino.

Popolazioni

I dati di popolazione utilizzati come denominatori nelle misure di frequenza, sono stati forniti dai singoli registri e secondo la disponibilità locale derivano da diverse fonti ufficiali, quali gli archivi anagrafici dei comuni di residenza, l'archivio degli assistibili delle aziende sanitarie locali e i dati dell'Istituto nazionale di statistica (indirizzo internet: www.istat.it).

La scelta di una fonte o di un'altra può avere conseguenze nel calcolo degli indicatori. Per esempio per l'anno 2001 si è osservato un deficit nel numero dei residenti censiti rispetto ai dati degli archivi anagrafici dei comuni; questo ha portato l'Istituto nazionale di statistica alla produzione di una ricostruzione intercensuaria del bilancio demografico (www.istat.it).

Analisi joinpoint

Il metodo *joinpoint* permette di sintetizzare le serie storiche per mezzo di una spezzata, ovvero di una serie di rette con pendenze diverse ma collegate tra loro in una serie di punti detti «nodi». Con un criterio statistico vengono determinati sia il numero ottimale di nodi sia i parametri delle diverse rette di regressione che meglio si adattano ai dati osservati. La nostra applicazione, riferita ai dati di mortalità 1970-2002, è stata condotta utilizzando la

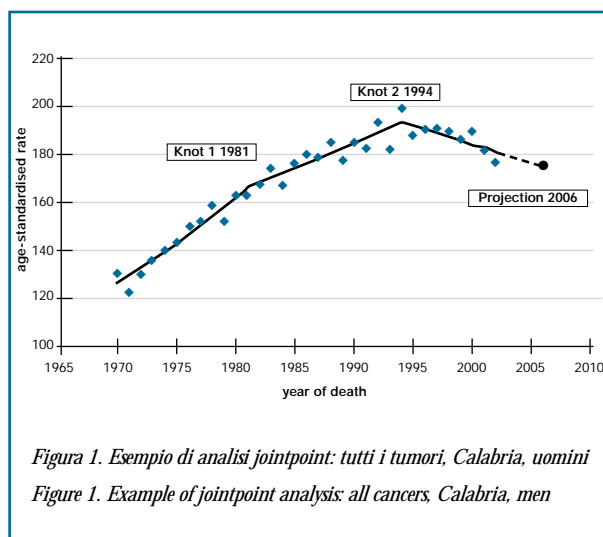


Figura 1. Esempio di analisi joinpoint: tutti i tumori, Calabria, uomini
Figure 1. Example of joinpoint analysis: all cancers, Calabria, men

Time trends

To evaluate incidence (and mortality) trends we used data from a pool of Registries that had data for at least three years in each of the following periods: 1988-1992, 1993-1997, and 1998-2002. Therefore, these data are a mean of the observed values in these Registries in each five-year period.

We chose to include only those Registries with at least three years of incidence data for every five-year period, in order to use the highest number of Registries, but also to avoid possible bias due to using at the same time Registries with different length of observation and different levels of incidence (or mortality).

The included Registries were: Genoa, Florence and Prato, Modena, Parma, Ragusa, Romagna, and Turin.

Populations

Data on populations, which we use as denominator to measure cancer frequency, were supplied by single Registries according to the local availability of official sources on this information. They may come from the Register Offices of the municipalities of residents, from the Health System archive or from the National Institute of Statistics (www.istat.it).

The choice of one or another source of information may modify results. For example, in 2001 there was a difference in the number of resident subjects from the official census and the Register Offices of the municipality of residence; the National Institute of Statistics estimated new populations for the years between census to avoid strong differences from one year to another one (www.istat.it).

Joinpoint analysis

The joinpoint method consists in fitting a set of linear regression lines, joined at a number of knots to be determined, to the observed time series of mortality rates. Both the opti-

scala logaritmica per i tassi, ed è stato imposto un numero massimo di nodi pari a 3.

La Figura 1 mostra un esempio di applicazione di tale tecnica ai dati della Regione Calabria.

I dati osservati mostrano un aumento della mortalità molto marcato fino al 1981, un'ulteriore periodo di aumento con pendenza attenuata, e infine un'inversione di tendenza a partire dal 1994. Il metodo utilizzato facilita l'interpretazione dei dati individuando due nodi negli anni 1981 e 1994 e stimando tre rette di regressione in corrispondenza delle tre diverse tendenze del tasso di mortalità.

Nelle tabelle della parte di questa pubblicazione relativa alla mortalità, la pendenza dell'ultima (la più a destra nella figura) tra le rette così stimate è stata utilizzata come indicatore della variazione percentuale annua al 2002. È stato poi aggiunto un indicatore sintetico di tendenza che mostra un aumento (o una diminuzione) della mortalità quando la variazione annua è superiore a 1% (o inferiore a -1%) e il relativo intervallo di confidenza non include lo zero. Infine, la proiezione del tasso di mortalità è data dal valore stimato al 2006 dalla medesima retta.

mal number of knots and the parameter of the regression lines are determined by means of statistical best fit criteria. In the present application, the log scale for age standardised rates and a maximum number of three knots have been assumed. The Figure 1 presents an example of application of joinpoint analysis to all cancer mortality data in the Region of Calabria. The data show a rising mortality trend until the year 1994, followed by a decrease in the subsequent period. This pattern is well highlighted by the estimated joinpoint regression lines, that also show a change of slope in correspondence with the year 1981.

In the tables of the mortality section, the estimated annual percent change (EAPC) indicator was derived from the slope of the rightmost regression line.

A synthetic trend indicator was added, reporting an increasing (or decreasing) trend when the estimated EAPC is greater than 1% (or lesser than -1%) and the corresponding 95% confidence interval does not include zero.

Finally, the estimated mortality rate at the year 2006 provided by the same regression line was assumed as the mortality projection at that year.

Bibliografia References

1. Ministero della sanità. *Classificazione Statistica Internazionale delle malattie e dei problemi correlati, 10° revisione*. Organizzazione Mondiale della Sanità, Ginevra, 2000.
2. Bray F. Age-standardization. In: Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB (eds) *Cancer Incidence in Five Continents*. IARC Scientific Publications n. 155, Vol. VIII, Lyon, 2002, pagg. 87-89.
3. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *GLOBOCAN 2002 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*. IARC CancerBase No. 5, version 2.0, IARC Press, Lyon, 2004.
4. Berrino F, Capocaccia R, Coleman MP et al (eds). Survival of Cancer Patients in Europe: the EURO CARE-3 Study. *Ann Oncol* 2003, 14, suppl. 5.
5. Verdecchia A, Capocaccia R, Egidi V, Golini A. A Method for the Estimation of Chronic Disease Morbidity and Trends From Mortality Data. *Statistics in Medicine* 1989; 8(2): 201-216.
6. Inghelmann R, Grande E, Francisci S et al. National estimates of cancer patients survival in Italy: a model-based method. *Tumori* 2005; 91: 109-115.