

I confronti internazionali dei trend di incidenza e mortalità

Introduzione

Anche per la patologia oncologica stiamo assistendo a una forma di globalizzazione che porta a esportare i fattori di rischio (stili di vita ed esposizioni) dai Paesi maggiormente industrializzati a quelli in fase di industrializzazione.¹ Allo stesso modo e nella stessa direzione si muovono gli sviluppi tecnologici, sia nel campo della prevenzione dei tumori, sia in quello della terapia oncologica.²

Da qui l'interesse per i confronti internazionali, che sono anche alla base del volume *Cancer Incidence in Five Continents*, la principale pubblicazione nel campo della registrazione dei tumori, curata dall'International Agency for Research on Cancer di Lione. Questa pubblicazione, che nella prima edizione del 1966 includeva dati di 32 registri di 29 Paesi,³ nell'ultima, la 9ª, contiene dati raccolti da 225 registri di 60 Paesi.⁴ Nonostante l'obiettivo originale di *Cancer Incidence in Five Continents* fosse un confronto dei livelli di incidenza per area, la disponibilità di una lunga serie storica ha fatto sviluppare anche l'analisi degli andamenti temporali,⁵ che attualmente coprono un intervallo che non va oltre l'anno 1997.

L'interesse per i confronti internazionali dei trend oncologici, in particolare per quelli recenti, è di grande importanza da un punto di vista di sanità pubblica perché permette di prevedere cambiamenti, ancora non avvenuti, ma già delineati in Paesi simili per sviluppo economico, tecnologico e sanitario. Quanto osservato negli USA nell'epidemiologia del tumore prostatico come effetto dell'introduzione, a partire dai primi anni Novanta, del dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA), ha preannunciato cosa sarebbe successo al momento dell'introduzione e della diffusione del test del PSA negli altri Paesi, compresa l'Italia.⁶

Da questa premessa nasce questo breve confronto internazionale dei trend oncologici recenti, 1998-2005.

Confronti

Oltre ai dati AIRTUM (www.registri-tumori.it), sono stati utilizzati i dati del progetto Surveillance Epidemiology and End Results (SEER - 9 registri), che raccoglie dati di registri tumori di popolazione che rappresentano circa il 26% della popolazione statunitense (<http://seer.cancer.gov>), quelli dei Paesi scandinavi (Danimarca, Isole Faroe, Finlandia, Islanda, Norvegia, Svezia), nei quali sono attivi registri a copertura nazionale e che raccolgono i loro dati nell'ambito del progetto Nordcan⁷ (www-dep.iarc.fr/nordcan.htm) e infine i dati dei 12 registri tumori della Gran Bretagna (<http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/incidence/trends/>).

International comparisons of cancer incidence and mortality trends

Introduction

Globalisation is also a reality in the field of cancer. Some cancer risk factors (exposure, behaviours) move from more developed countries to less developed ones.¹ On the other hand, new discoveries and technological developments in the fields of cancer prevention and therapy also move in the same direction.²

International comparisons are the subject matter of the most famous publication in the field of cancer registration, Cancer Incidence in Five Continents, published by the IARC in Lyon. In its first edition, in 1966, it included 32 cancer registries from 29 countries,³ whereas in its latest edition, the 9th, it included cancer data from 225 registries from 60 countries.⁴ The original goal of the publication was to provide data to compare incidence levels in different countries, but as long-term data became available, trends also began to be compared, although so far they have only been compared up to 1997.⁵

Evaluation of international comparisons of recent cancer trends has a relevant role in public health because it makes it possible to forecast changes in a country on the basis of what has already happened in other countries with similar economic, technological, and health service levels.

For example, the changes observed in the USA in the epidemiology of prostate cancer, which were due to the introduction of prostate specific antigen (PSA) testing in the early 1990s, predicted what would happen in other countries, e.g., Italy, at the time of PSA diffusion.⁶

This chapter presents international comparisons for recent cancer trends, 1998-2005, for some cancer sites.

Comparisons

We used data from AIRTUM (www.registri-tumori.it), the Surveillance Epidemiology and End Results project (SEER-9 registries), which collects data from cancer registries in the United States of America that cover about 26% of the US resident population (<http://seer.cancer.gov>), the Nordcan project which collects data from the national registries active in the Nordic countries (Denmark, Faroe Islands, Finland, Iceland, Norway, Sweden)⁷ (www-dep.iarc.fr/nordcan.htm), and the 12 population-based cancer registries active in the UK (<http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/incidence/trends/>).

The availability of databases on the Internet has enabled us to easily compare updated data.

The comparison was performed on all cancer sites together (except non-melanoma skin cancers), lung cancer, prostate cancer, female breast cancer, and colorectal cancer. The methods used for the analysis, standardized rates on the European population

La possibilità di accedere a banche dati on-line ha permesso e facilitato il confronto dei dati aggiornati dell'AIRTUM con quelli degli altri archivi elencati. Sono stati valutati tutti i tumori nel loro complesso (esclusi gli epitelomi della cute), il tumore del polmone, della prostata, della mammella femminile e del colon retto. I tassi di incidenza sono standardizzati per età sulla struttura della popolazione standard europea e la valutazione dei trend segue la metodologia (analisi *join-point*) e gli indicatori (cambiamento annuale medio del tasso standardizzato, APC) già descritti nel capitolo *Materiali e metodi*.

Tutti i tumori

La valutazione dei tumori nel loro complesso (esclusi gli epitelomi cutanei) considerando assieme neoplasie che possono avere andamenti contrastanti, ha un significato generale di macro indicatore dello stato complessivo di salute del sistema sanitario di un Paese. Se la mortalità per tutti i tumori è in calo, come vedremo essere, questo è un segno di buon funzionamento del sistema che può aver agito in fasi diverse (prevenzione, diagnosi, terapia) per le diverse forme tumorali. Allo stesso modo cambiamenti nell'incidenza, anche se più complessi nella loro interpretazione, possono risentire sia di modifiche nelle esposizioni sia dell'effetto dello spostamento (anticipazione) della fase di diagnosi, come può avvenire a opera dei programmi di screening.

L'incidenza risulta in tutte le aree più elevata tra gli uomini rispetto alle donne, con un gradiente stabile nell'arco di tempo considerato che va da +20% in Gran Bretagna e Scandinavia, a +30% negli USA, fino a +40% in Italia. Non solo vi sono più tumori tra gli uomini, ma anche tumori a prognosi peggiore; infatti, anche la mortalità è più elevata tra gli uomini, del 40% in Gran Bretagna, Scandinavia e USA e del 80-90% in Italia.

Tra gli uomini la mortalità per il complesso dei tumori è in riduzione statisticamente significativa in tutte le quattro aree considerate (Tabella 1). La velocità di questa riduzione varia da area a area, ed è particolarmente elevata negli USA che, sebbene avessero nel 1998 il valore di mortalità più elevato (267,3 decessi /100.000 uomini), con una riduzione dei tassi media di -3,3%/anno, hanno raggiunto nel 2005 il valore più basso tra i Paesi a confronto (198,2 decessi/100.000 uomini). In questo quadro i dati AIRTUM sono leggermente più elevati di quelli delle altre aree considerate; comunque, il trend è, anche nel nostro Paese, in riduzione statisticamente significativa (APC -1,7) e la differenza fra i dati AIRTUM e quelli degli altri Paesi si riduce tra il 1998 e il 2005.

Anche tra le donne la mortalità è in riduzione in tutte le aree, con ritmi maggiori negli USA (APC -2,8) ma statisticamente significativi in tutte le aree (Tabella 1). I livelli di mortalità AIRTUM sono per le donne inferiori rispetto alle altre aree e non si evidenziano segni di riduzione del gradiente. Per quanto riguarda l'incidenza per tutti i tumori, per gli uo-

age structure, join-point, and annual percent change of the rate (APC) have already been described in this monograph's chapter on methods.

All cancers

The terms 'all cancers' (excluding non-melanoma skin cancers) refers to a heterogeneous group of cancers which may have different time trends. It provides an index of the overall efficacy of the health system of a country. A decrease in cancer mortality means that the health system works efficiently at some phase of the disease (prevention, diagnosis, therapy). Changes in cancer incidence are more complex to interpret, as they may be due to changes in exposure or changes in the time of diagnosis, as in the case of screening programmes.

In all the analysed areas, cancer incidence is higher among men than among women, and the difference has been stable over time. The excess of incidence rates among men is of about +20% in the UK and Scandinavia, about +30% in the USA, and about +40% in Italy. Among men, there are not only more cancers but also more deadly cancers: mortality rates are higher among men than women by about 40% in the UK, Scandinavia, and the USA, and by about 80-90% in Italy.

Among men, mortality for all cancers together has been statistically significantly decreasing in all the four areas, Table 1. The speed of the decrease in rates is different in the different areas; it is particularly fast (-3.3%/year) in the USA, where mortality was highest in 1998 (267.3 deaths/100,000 men), but lowest in 2005 (198.2/100,000). Among the analysed areas Italy has slightly higher rates, although cancer mortality is also decreasing in our country (APC -1.7) and the difference between Italy and the three other areas diminished from 1998 to 2005.

Cancer mortality is statistically significantly decreasing among women, as well, in all the areas; the decrease has been fastest in the USA (APC -2.8), Table 1. Mortality for women is lower for Italy than in the other countries and the difference was stable in the period.

As regards all cancer incidence, the highest levels among men are in SEER (rates over 500 cases/100,000 men/year), and the lowest in the UK and Nordcan (400-450 cases/100,000/year). Incidence trends vary in the four areas. Incidence is stable in the UK, it is growing in AIRTUM (APC +0.3) and Nordcan (+1.7), and it has been statistically significantly decreasing since 2001, in the USA (-2.1). The differences among the areas are decreasing.

Among women, cancer incidence levels are quite similar among AIRTUM, UK and Nordcan, and trends are stable in the former two and it is significantly increasing in Scandinavia (APC +0.7). On the contrary, a significantly decreasing incidence trend (-1.0) has been observed in the USA. Diverging trends from the USA and the other areas made the difference between rates less evident, from about 22% higher in the USA compared with the other areas in 1998, to about 12% in 2005.

mini i livelli più elevati sono nell'area SEER (con tassi superiori ai 500 casi/100.000 per anno), e i livelli minori in UK e Nordcan (400-450 casi anno/100.000). L'andamento dell'incidenza nelle quattro aree è disomogeneo: infatti, si osserva un trend stabile per UK, in crescita per l'AIRTUM (APC +0,3) e Nordcan (+1,7) e dal 2001 in significativa riduzione negli USA (-2,1). Le differenze fra aree tendono a ridursi.

Tra le donne l'incidenza mostra livelli molto omogenei fra AIRTUM, UK e Nordcan, con trend stabile nelle prime due aree e in crescita significativa in Scandinavia (APC +0,7), mentre negli USA c'è un trend in decrescita significativa (-1,0% all'anno). I trend contrastanti fra USA e altre aree fanno sì che la differenza fra tassi, che nel 1998 era del 22% (con i valori più elevati negli USA rispetto agli altri, tra loro, simili), si riduca di dieci punti percentuali nel 2005.

Tumore del polmone

Per il tumore del polmone, l'elevata letalità e i modesti miglioramenti nell'efficacia della terapia avvenuti nel corso del periodo analizzato, rendono sostanzialmente simili sia i livelli sia gli andamenti di mortalità e di incidenza (Figura 1 e Tabella 1).

Due sono gli aspetti principali che emergono dai confronti internazionali: il quadro diversificato che si osserva fra uomini e donne e le differenze fra Paesi (Figura 1).

I trend di incidenza e di mortalità tra il 1998 e il 2005 sono in riduzione significativa in tutte le aree considerate per gli uomini, mentre sono in crescita tra le donne (la crescita non è significativa in UK), eccetto negli USA dove si registra una diminuzione. La differenza di genere, nei livelli e nei trend, è legata alla diversa quota di esposizione a fumo di tabacco, storicamente appannaggio del sesso maschile soprattutto in alcuni Paesi: per esempio, un'indagine Doxa riferisce che in Italia nel 1957 c'erano il 65% di fumatori e il 6,2% di fumatrici (<http://www.doxa.it/idee/fumo2006.html>). Nel tempo si è assistito a una graduale riduzione dei fumatori uomini e a un incremento o una stabilità fra le fumatrici, sia in Italia sia negli altri Paesi. I dati WHO (Whosis; <http://www.who.int/whosis/en/>) indicano che nel 2005 la prevalenza di fumatori nei Paesi presi in esame era la seguente:

Paese	Uomini %	Donne %
Italia	32,8	19,2
Regno Unito	36,7	34,7
USA	26,3	21,5
Danimarca	36,1	30,6
Svezia	19,6	24,5
Finlandia	31,8	24,4
Norvegia	33,6	30,4

Quindi, le differenze fra sessi dipendono sostanzialmente dai tempi diversi di acquisizione da parte delle donne di un comportamento ritenuto esclusivamente maschile.

Lung cancer

For lung cancer, as a result of its high lethality and the poor improvement in therapy over the analysed period, incidence and mortality have almost the same levels and trends (Figure 1 and Table 1).

International comparisons highlight two main points, i.e., the difference between men and women, and the difference among countries (Figure 1).

Incidence and mortality trends decreased in 1998-2005 among men in all the areas; they increased among women (the increase does not reach the statistic significance in the UK) outside the USA where they decreased. The difference between men and women, both in levels and in trends, is due to the different exposure to tobacco smoke. Tobacco smoking used to be, at least in some countries, essentially a male behaviour. For example, a Doxa survey reports that in Italy in 1956 there were 65% smokers among men and 6.2% among women (<http://www.doxa.it/idee/fumo2006.html>). In the last decades there has been, both in Italy and in the other countries observed, a decrease in the number of smokers among men and an increasing or stable percentage of smokers among women. WHO data (Whosis; <http://www.who.int/whosis/en/>) report that in 2005 smoker prevalence was as follows:

Country	Men %	Women %
Italia	32.8	19.2
Regno Unito	36.7	34.7
USA	26.3	21.5
Danimarca	36.1	30.6
Svezia	19.6	24.5
Finlandia	31.8	24.4
Norvegia	33.6	30.4

Therefore, differences between sexes are mainly due to a more recent increase in smoking behaviour among women than men and to a lower proportion of smokers.

In the four areas, trends are similar but levels of incidence (and mortality) are rather different. Among men the highest incidence rates are the AIRTUM ones, which in 1998 were almost double those of Nordic Countries (87.6 vs. 49.0 cases/100,000 year); however, following the different speed of decrease, Italian rates in 2005 were 1.5 times the Nordic ones. Rates in Nordic countries are lower than in the other countries and they have been decreasing at a slower pace (APC -0.3).

The differences between areas are due to different levels of tobacco smoke exposure and to the time of change of smoking habits. Lung cancer in Nordic countries peaked in the 1980s, reaching rates that are similar to the current rates of the other countries (about 60 cases/100,000) and the decreasing trend started around 1985. In the UK incidence peaked, among men, at the end of the 1970s, when it reached values of around 120 cases/100,000; the decreasing trend started at the beginning of the 1980s. Incidence rates among Italian men are higher than elsewhere, pre-

Cancer site (sex)	Incidence				Mortality				
	Italy	USA	Northern Europe	UK	Italy	USA	Northern Europe	UK	
All	men	↑	→↓	↑	→	↓	↓	↓	↓
	women	→	↓	↑	→	↓	↓	↓	↓
Lung	men	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	women	↑	↓	↑	→	↑	↓	↑	→
Prostate	men	↑→	→↓	↑	↑→	↓	↓	↓	→
Breast	women	→→	↓	↑→	↑	↓	↓	↓	↓
Colorectal	men	↑	↓↓	↑	→	→	↓↓	↓	↓
	women	→	↓	↑	↓→	↓	↓↓	→↓	↓

↓ Statistically significant decrease of the estimated annual percent change (APC)
 ↑ Statistically significant increase of the estimated annual percent change (APC)
 → Stable APC
 Two arrows show a join-point within the period

Table 1. European standardized incidence and mortality cancer trends, 1998-2005 for all cancers (except skin epithelioma) and for some main cancer sites by sex, for Italy (data from AIRTUM), the USA (data from SEER), Northern Europe (data from NORDCAN) and the UK.

Le quattro aree, sebbene abbiano andamenti simili, presentano livelli di incidenza (e di mortalità) notevolmente diversi. Tra gli uomini i valori dell'AIRTUM sono i più elevati, e nel 1998 sono quasi il doppio rispetto a quelli Nord europei (87,6 vs 49,0 casi /100.000 anno); la diversa velocità di riduzione dei tassi fa sì che nel 2005 il rapporto fra tassi AIRTUM e tassi Nordcan si sia ridotto a 1,5. I valori Nordcan sono molto inferiori rispetto a quelli delle altre aree e anche la loro attuale velocità di riduzione è minore (APC -0,3). Le differenze fra aree dipendono sia dai diversi livelli di esposizione al fumo, sia dai tempi diversi di cambiamento nell'abitudine al fumo. Il tumore del polmone nei Paesi nordici ha avuto un picco negli anni Ottanta raggiungendo tassi di incidenza simili a quelli recenti negli altri Paesi (60 casi/100.000), mentre la riduzione del trend è iniziata attorno al 1985. Nel Regno Unito il

sumably because the decreasing smoking behaviour started more recently. Italian women have incidence rates that are lower than women from the other countries, e.g., about 1/3 lower than American women. Women in the USA show a decreasing incidence trend (APC -0.9); in the USA, incidence rates increased up to 1998 and then decreased. In Italy the percentage of smokers among women rose above 10% only in the 1970s.

Lung cancer incidence trends among women are growing at a double speed in Nordcan (+2.7) compared with AIRTUM (+1.3); their increase does not reach statistical significance in the UK (+0.6). Among Nordic women the increasing trend started in the 1960s. In the various Nordic countries lung cancer incidence levels among women are rather different, with the highest rates in Danish women and lower ones in Norwegian, Swedish and Finnish women.

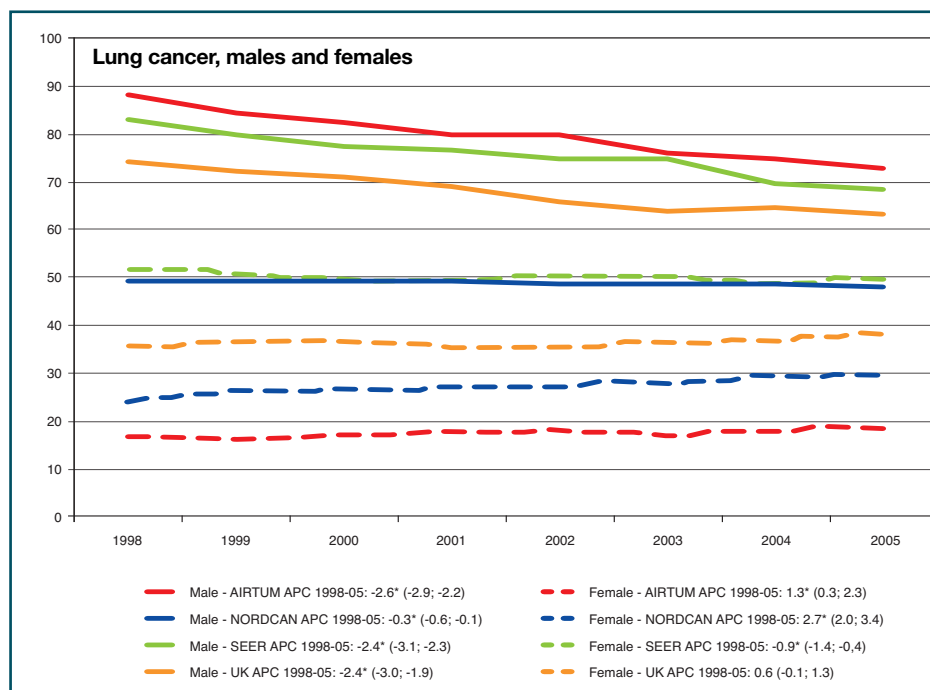


Figure 1. AIRTUM, SEER, NORDCAN, UK. Lung cancer, males and females. Standardized incidence rates and annual percent change (APC).

picco, sempre tra gli uomini, ha raggiunto alla fine degli anni Settanta valori di quasi 120 casi/100.000 e il trend in discesa è iniziato dai primi anni Ottanta. Il fatto che in Italia i livelli attuali tra gli uomini siano più elevati che nelle altre aree è presumibilmente dovuto a un più recente inizio del trend di interruzione dell'abitudine al fumo.

A differenza di quanto osservato fra gli uomini, i livelli di incidenza delle donne italiane sono molto inferiori rispetto a tutte le altre aree e pari a 1/3 rispetto a quelli delle donne statunitensi. Tra le donne statunitensi per altro il trend è in riduzione significativa (APC -0,9); negli USA la crescita dei tassi fra le donne è avvenuta fino al 1998, anno in cui è iniziato una tendenza in riduzione. In Italia la quota di donne fumatrici ha superato il 10% negli anni Settanta.

I trend sono in crescita a velocità doppia nel Nordcan (+2,7) rispetto all'AIRTUM (+1,3) mentre la crescita non è statisticamente significativa nel Regno Unito (+0,6). Da notare che la crescita dei tassi nelle donne Nord europee conferma nel periodo 1998-2005 un trend in aumento che è in corso fin dagli anni Sessanta. Da ricordare che tra i diversi Paesi scandinavi è presente una notevole variabilità con tassi nelle donne danesi doppi o addirittura più che doppi rispetto alle donne norvegesi, svedesi e soprattutto finlandesi.

Per quanto riguarda l'Italia, la prevalenza sostanzialmente stabile tra le fumatrici e la quota importante di fumatrici fra le più giovani fa presagire che anche nel prossimo futuro i tassi di incidenza (e di mortalità) per tumore del polmone tra le donne saranno in aumento nel nostro Paese.⁸

Tumore della prostata

Come già accennato l'epidemiologia del tumore della prostata è stata profondamente modificata negli ultimi decenni dall'introduzione e dal livello di diffusione del test per il dosaggio dell'antigene prostatico specifico e dal successivo accertamento bioptico.

Dal momento della sua introduzione negli USA agli inizi degli anni Novanta il PSA si è diffuso rapidamente come strumento di screening non controllato nella popolazione statunitense, e successivamente anche in quella europea. Recentemente sono stati pubblicati i risultati di due trial che avevano l'obiettivo di valutare l'efficacia del PSA nell'attivare un processo diagnostico-terapeutico in grado di influire positivamente sulla mortalità specifica. Il trial statunitense (PLCO) è risultato negativo,⁹ mentre quello europeo (ERSPC)¹⁰ ha dimostrato nel braccio dei soggetti sottoposti a PSA una riduzione della mortalità specifica del 20%, anche se questo beneficio, come sottolineato dagli stessi Autori, avviene a un costo rilevante, in termini di sovradiagnosi e sovratrattamento. In ogni caso il test del PSA, già prima e indipendentemente dalla pubblicazione dei recenti risultati, è stato ampiamente accettato dalla popolazione e prescritto dai medici fra i normali test di controllo periodico. Tanto più intensa è la diffusione del PSA e dei successivi accertamenti invasivi, tanto mag-

As regards Italian women, the stable prevalence of smokers and the relevant proportion of smokers among younger women predicts⁸ that even in the near future incidence (and mortality) rates for lung cancer will increase.

Prostate cancer

The epidemiology of prostate cancer has been deeply modified by the introduction of Prostate Specific Antigen (PSA) testing and by the subsequent biopsies.

Since the time it was introduced in the health system in the USA at the beginning of the 1990s, PSA has had a widespread diffusion as an uncontrolled screening tool first in the USA and later in the European population.

The results of two trials aimed at assessing whether PSA is able to initiate a diagnostic-therapeutic process effective in reducing prostate cancer mortality have been recently published. The US trial – the PLCO – had negative results⁹ while the European one – the ERSPC –¹⁰ demonstrated in subjects invited for PSA testing a 20% decrease in prostate cancer mortality in comparison with controls. However, the same Authors highlighted the problem of overdiagnosis and overtreatment.

In any case, PSA has been widely included by general practitioners in routine tests, before and independently from the results of the above-mentioned trials. The higher the number of PSA testing and of subsequent biopsies, the higher the level of prostate cancer incidence. Therefore, the differences among countries are mainly due to the different prevalence of PSA testing in the populations. In the USA, where the American Urological Association (AUA) and the American Cancer Society (ACS) recommended PSA testing for males over 50 years of age; the estimated prevalence in 2000 of PSA tests performed in the previous year in men 40-84 years old was about 45%.¹¹ A recent survey carried out in Tuscany shows that in 2004-2005 about 30% of men 55-69 years old and about 40% of men 70-74 years old underwent a PSA test.¹²

Figure 2 shows that in 1998 incidence rates in the USA were more than double the Italian or British ones and also 50% higher than the Scandinavian rates.

The peak of incidence in the USA was in 1992. During 1998-2005 there was a change in the US incidence trend with a significantly decreasing trend which started in 2001 (APC -4.3). On average, Nordic data show an increasing trend (APC +5.2). AIRTUM and the UK have similar incidence levels and trends with a growing phase followed by stable rates, since 2001 in UK and 2003 in Italy.

Prostate cancer mortality has been decreasing in all the areas (in the UK the decrease is not statistically significant), Table 1. For Italy, AIRTUM data show a decreasing trend even when analysing a longer period of time (1986-20056) (APC -1.0), but the decrease is steeper in the recent period, 1998-2005 (APC -1.7).

Female breast cancer

Female breast cancer mortality trends are similar in all the four areas, showing a significant decreasing trend during 1998-

giore è l'incidenza del tumore della prostata. Quindi alla base delle notevoli differenze nei livelli di incidenza osservati nei diversi Paesi, la prima causa da considerare è la diversa prevalenza d'uso del PSA. Negli USA, dove l'Associazione americana di urologia (AUA) e l'Associazione americana per il cancro (ACS) hanno prodotto raccomandazioni favorevoli sul dosaggio del PSA nei maschi sopra i 50 anni di età, le stime di

2005, Table 1. Mortality rates are quite similar among AIR-TUM, Nordcan, and SEER, while British women have mortality rates higher by about 20%, but the difference is diminishing (Figure 3).

The mean annual percent change of the decrease in rates is -1% in Italy, -1.7% in Scandinavia and -2.1% in the UK and USA. The decrease in breast cancer mortality during 1998-

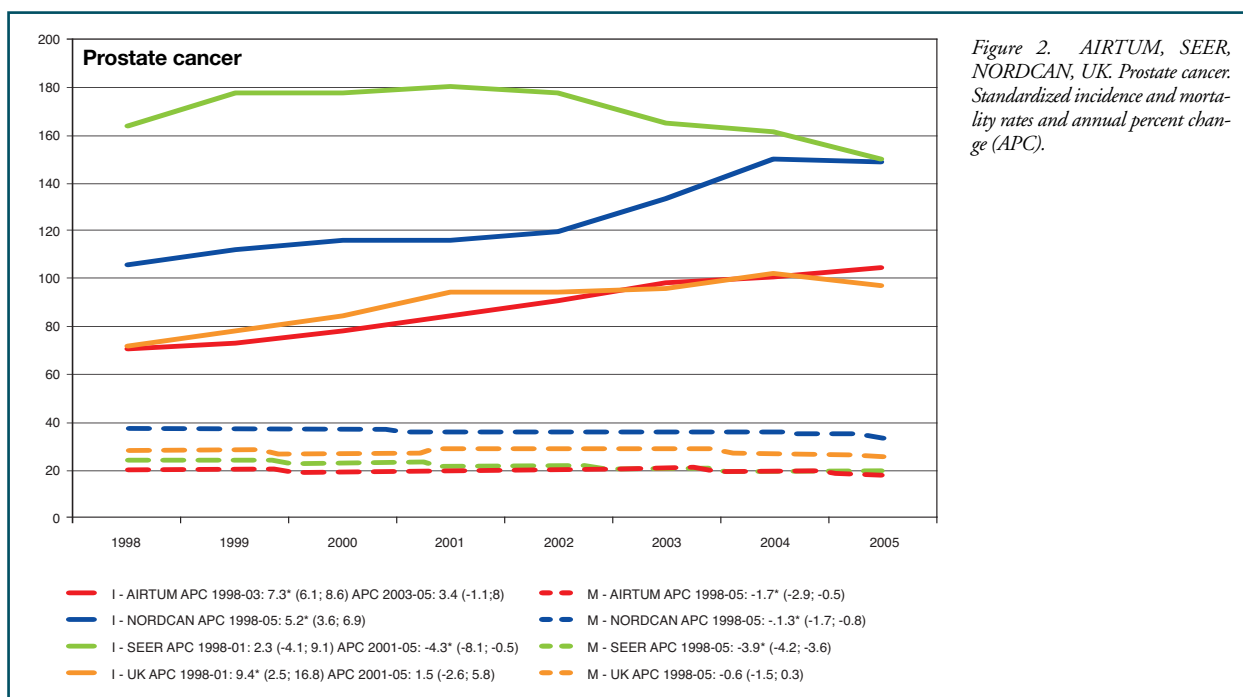


Figure 2. AIR-TUM, SEER, NORDCAN, UK. Prostate cancer. Standardized incidence and mortality rates and annual percent change (APC).

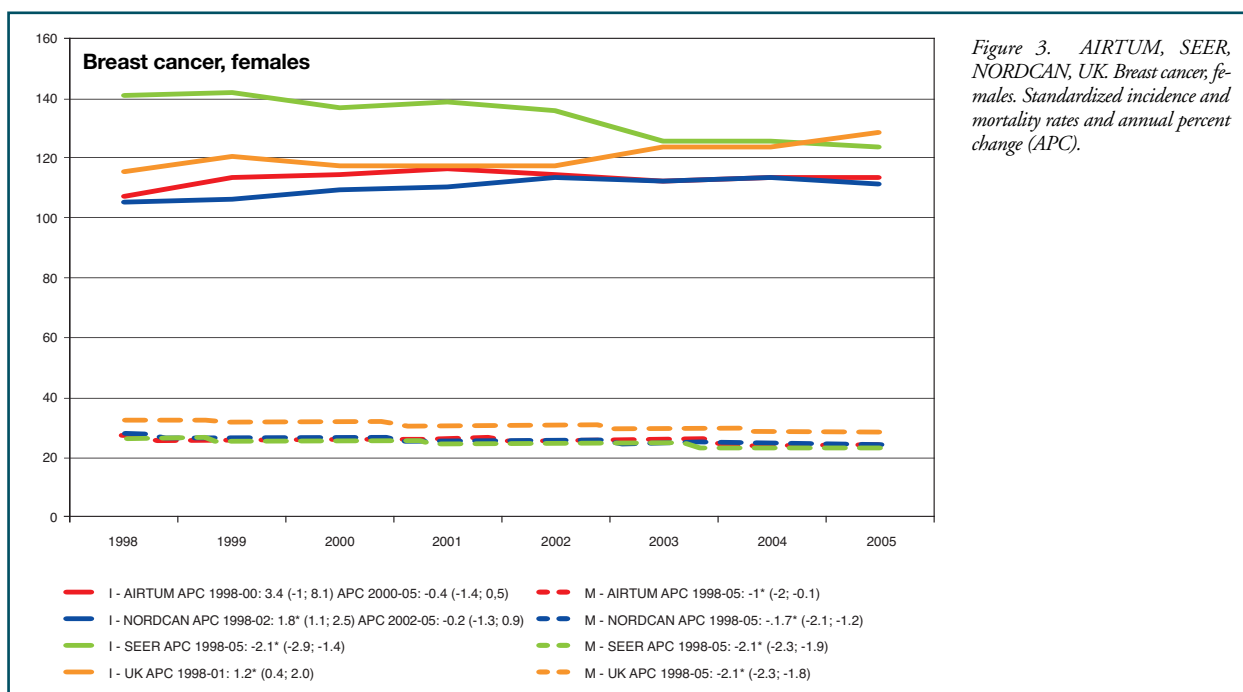


Figure 3. AIR-TUM, SEER, NORDCAN, UK. Breast cancer, females. Standardized incidence and mortality rates and annual percent change (APC).

prevalenza d'uso indicano che nel 2000 in media il 45% degli uomini di età 40-84 anni aveva fatto il test nell'anno precedente.¹¹ Una recente *survey* condotta in Toscana indica che la percentuale degli uomini di 55-69 anni che hanno fatto un test del PSA nel periodo 2004-2005 è intorno al 30% e sale al 40% per quelli di 70-74 anni.¹²

La Figura 2 mostra che nel 1998 i tassi di incidenza degli USA erano ancora più che doppi rispetto a quelli italiani e anglosassoni e oltre il 50% più alti di quelli scandinavi. Bisogna anche considerare che il picco di incidenza negli USA è stato toccato nel 1992. Nell'arco di tempo analizzato, 1998-2005, si evidenzia un punto di cambiamento del trend negli USA, con una decrescita statisticamente significativa a partire dal 2001 (APC -4,3). I dati del Nordcan sono ancora in crescita (APC +5,2). L'andamento dell'incidenza AIRTUM e UK è simile nella forma e nei livelli, con una fase di crescita significativa, seguita da una fase di stabilizzazione dei tassi iniziata nel Regno Unito nel 2001 e in Italia nel 2003.

La mortalità risulta in riduzione in tutte le aree, ma la riduzione non è statisticamente significativa in UK (Tabella 1). Nell'area AIRTUM la riduzione della mortalità, osservata anche nel trend lungo 1986-2005 (APC -1,0), è più evidente nel periodo recente 1998-2005 (APC -1,7).

Tumore della mammella femminile

I trend di mortalità per il tumore della mammella femminile sono omogenei nelle quattro aree e mostrano un andamento in riduzione statisticamente significativo nel periodo 1998-2005 (Tabella 1). I livelli di mortalità registrati da AIRTUM, Nordcan e SEER sono omogenei, mentre le donne

2005 is also present in the longer period starting from 1989 (more data in the chapter on long-term trends).

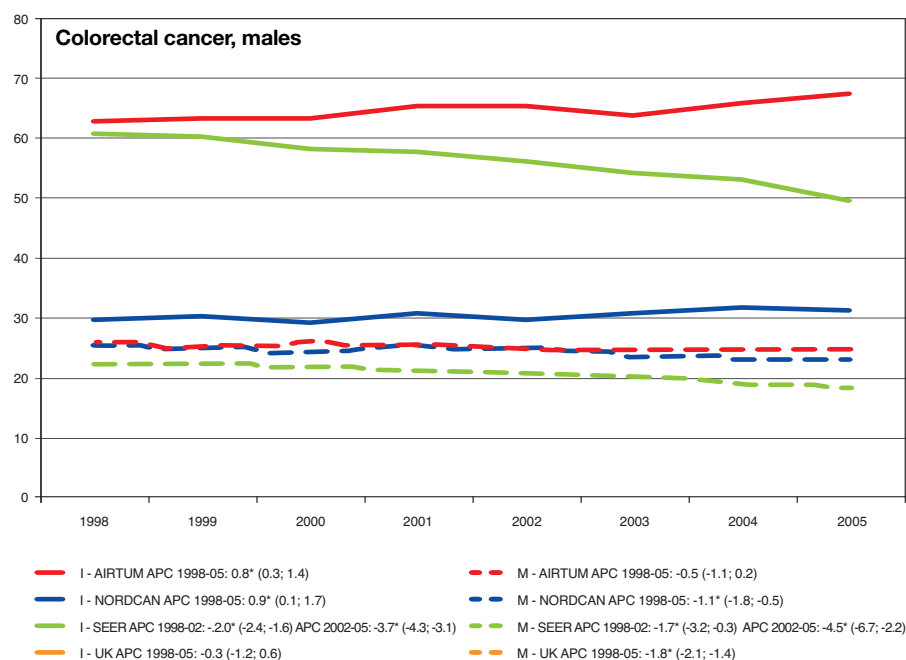
Breast cancer incidence trends are different in the four areas; the trend is statistically significantly decreasing in SEER (APC -2.1), increasing in the UK (APC +1.2), flat from 2002, after an increasing period, in the Nordic countries, and stable in Italy, but with a join-point around 2000, Figure 3.

Recently, there has been a debate in the scientific literature around the cause of a steep decrease in breast cancer incidence in the USA in 2002. The plunge is evident even in Figure 3, although due to the short period analysed no join-points were identified, and the incidence rates have an average annual decreasing tendency of -2.1%.

Among the possible causes of the sudden decrease, the most probable is the discontinuation of hormonal replacement therapy (HRT) in 2002 after the publication of the results of the WHI trial. The WHI trial had the aim of evaluating the heart protective effect of HRT (estrogen+progesterone hormones) in women aged 50-79 years. The trial was interrupted in advance because in the active group there were no positive heart effects while there were more negative ones in comparison with controls, and among the negative effects there was a higher incidence of breast cancer.¹³ After the publication of that study there was a sudden reduction in the number of HRT users; HRT users in the USA in the 1990s were around 50% and the percentage fell to less than 10% in 2003-2006.¹⁴

In Italy there are few data on HRT use, however the proportion of users is rather low, around 5-10%.^{15,16} Mammographic screening also has, at least in theory, the capacity of modifying the incidence trend. There is an increase in incidence at the time

Figure 4. AIRTUM, SEER, NORDCAN, UK. Colorectal cancer, males. Standardized incidence and mortality rates and annual percent change (APC).



del Regno Unito hanno tassi di mortalità più elevati di circa il 20%, anche se il differenziale si riduce gradualmente nel periodo analizzato (Figura 3).

La velocità della decrescita media annua dei tassi di mortalità varia da -1% in Italia a -1,7% in Scandinavia, a -2,1% in UK e USA. La riduzione della mortalità omogenea tra il 1998 e il 2005 nell'area AIRTUM è documentata anche nel lungo periodo dal 1989 (si rimanda al capitolo *I trend storici di incidenza e mortalità*, pp. 106-118).

I trend di incidenza per il tumore della mammella sono diversi nelle quattro aree considerate, con andamento in riduzione statisticamente significativa nel SEER (APC -2,1), in crescita nel Regno Unito (APC +1,2), stabile dal 2002 dopo una fase di crescita significativa nei Paesi nordici, e stabile anche in Italia, ma con un punto di flessione intorno al 2000 (Figura 3). Recentemente la letteratura internazionale è stata animata da un dibattito relativo alle cause di una brusca riduzione dell'incidenza del tumore della mammella femminile avvenuta negli Stati Uniti dal 2002. Questo scalino è evidente anche nella Figura 3, anche se il breve periodo considerato e le specifiche dell'analisi non permettono di cogliere un *join-point* in corrispondenza di questo punto di cambiamento e indica per gli USA una decrescita media nel periodo 1998-2005 di -2,1% all'anno. Una delle possibili spiegazioni di quanto osservato negli USA, e in altri Paesi Nord europei, è l'interruzione dell'utilizzo della terapia ormonale sostitutiva (TOS) a seguito della pubblicazione nel giugno 2002 dei risultati del trial WHI. Questo trial, che aveva l'obiettivo di dimostrare nelle donne 50-79enni i benefici dell'uso degli estrogeni-progestinici nei confronti degli eventi coronarici, è stato interrotto in anticipo per

*of screening tests, especially the prevalence one, followed by a decrease in incidence due to the lack of cases already diagnosed at the screening test. In Italy, mammographic screening is widespread and about 2/3 of women aged 50-69 years are actively invited to be screened, especially in north and central Italy. In 2007, about 2,210,000 Italian women 50-69 years old received a screening invitation, and more than 1,225,000 participated. In 2007, the percentage of women who had performed a screening mammogram was 33.3% of all the resident target population. (www.osservatorionazionale screening.it). In Italy, it is likely that the introduction of mammographic screening may explain the join-point in incidence around 2000 more than the reduction in HRT users.*¹⁷

Colorectal cancer

Mortality rates and trends for colorectal cancer are quite similar in both sexes in the four areas compared. The trend is decreasing among men (although the decrease does not reach statistical significance in Italy) and among women (Table 1).

A decrease in mortality is a positive index of the effectiveness of a health system, which for colorectal cancers mainly relies on organized screening programmes and on therapy.

The globalisation of cancer with the westernisation of life-styles (diet, obesity, low physical activity) applies to colorectal cancer. The epidemiology of colorectal cancer is complex and changing. In the USA for both sexes incidence rose up to the mid Nineties and is now decreasing, in the UK incidence among males increased by about +1.0%/year from 1979 to 1999 and then decreased, on the contrary it is stable among women. In Nordic countries and in Italy (on long-term periods of observation) there

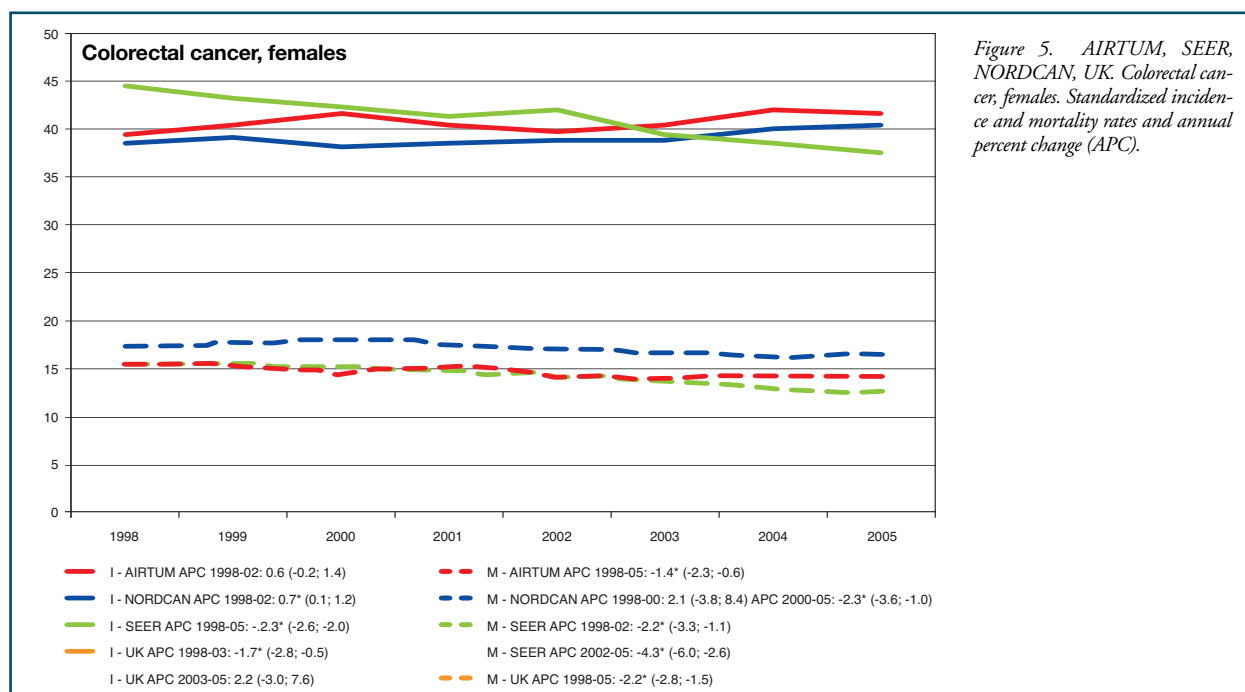


Figure 5. AIRTUM, SEER, NORDCAN, UK. Colorectal cancer, females. Standardized incidence and mortality rates and annual percent change (APC).

la mancata evidenza dei benefici coronarici attesi e per un aumento del rischio di effetti negativi fra i quali un aumento del rischio di tumore al seno.¹³ Questo ha portato a una brusca riduzione del numero di utilizzatrici, che negli USA aveva raggiunto negli anni Novanta quote attorno al 50%, mentre è scesa sotto al 10% nel 2003-2006.¹⁴

In Italia non vi sono dati sistematici sulla prevalenza d'uso della TOS; le diverse indagini condotte, comunque, orientano su una quota modesta (intorno al 5-10%).^{15,16}

Oltre la TOS, anche lo screening mammografico ha la capacità, almeno teorica, di modificare il trend di incidenza con un picco di diagnosi al momento dell'effettuazione del test, specialmente quello di prevalenza, a cui segue una flessione per la mancanza dei casi la cui diagnosi è già avvenuta in anticipo rispetto alla storia naturale. In Italia, lo screening mammografico è ampiamente diffuso, e circa 2/3 delle donne di età 50-69 anni soprattutto nel Nord e nel Centro, sono attivamente coinvolte in programmi organizzati. Nel 2007 quasi 2.210.000 donne italiane nella fascia di età 50-69 anni hanno ricevuto un invito a effettuare una mammografia di screening e più di 1.225.000 hanno aderito. Nel 2007, la quota di donne che ha effettuato una mammografia di screening è pari al 33,3% della popolazione bersaglio nazionale (www.osservatorionazionale screening.it). In Italia l'introduzione dello screening mammografico, che si è diffuso negli stessi anni della TOS, sembra una ragione più probabile per spiegare la flessione del trend identificato intorno al 2000.¹⁷

Tumore del colon-retto

Nelle quattro aree confrontate i tassi di mortalità per il tumore del colon retto presentano livelli simili per gli uomini e le donne e anche un andamento sostanzialmente omogeneo, con trend in riduzione sia per gli uomini (anche se la riduzione non è statisticamente significativa in Italia) sia per le donne (Tabella 1).

Come anticipato per altre sedi, la riduzione della mortalità è un indicatore positivo di efficacia del sistema sanitario nel suo complesso, che nel caso dei tumori coloretali ha come punti di forza sia la diagnosi precoce tramite screening organizzati, sia l'applicazione di efficaci protocolli terapeutici.

Il tumore del colon-retto, è uno di quelli per i quali l'esportazione di un modello di vita di tipo occidentale (dieta, obesità, sedentarietà) sembra tra i fattori principali nel modificare i livelli di rischio. Il quadro è complesso e in cambiamento. Così, mentre negli USA l'incidenza tra gli uomini e tra le donne è in crescita fino a metà degli anni Ottanta e poi è in riduzione, in Gran Bretagna l'incidenza tra gli uomini è aumentata di circa l'1% all'anno dal 1979 al 1999, anno in cui è iniziato un trend in decrescita, mentre tra le donne l'andamento è stabile. Nei Paesi scandinavi, così come in Italia sul lungo periodo, il trend è in costante crescita nei due sessi.

La variabilità osservata nel lungo periodo si mantiene anche tra il 1998 e il 2005 (Figure 4 e 5). L'incidenza appare in ri-

is a stable increasing trend in both sexes. The variability observed in the long period was also present between 1998 and 2005 (Figure 4 and 5). Incidence is decreasing in the USA (men APC -3.7 since 2002, women APC -2.3), it is significantly increasing in Scandinavia (men +0.9, women +0.7), it is stable in the UK among both men and women (since 2003 after a decreasing period) and finally, in Italy it is growing among men (APC +0.8) and stable among women.

In Italy, colorectal screening spread widely around the early-2000s. Nowadays, according to the Italian group for colorectal cancer screening (GISCOR, www.giscor.it) there are 65 active programmes based on faecal occult blood testing (target age 50-69 or 74 years) and 7 programmes based on endoscopy (age 58/60 years). The overall population involved in organized screening is of 6,240,000 persons, 44.3% of the overall population. In England colorectal screening started in 2006 and in Scotland in 2007.

Another relevant health tool for colorectal cancer is primary prevention, with changes in diet and life styles. In the UK it has been estimated that the application of primary prevention measures could sensibly reduce the number of future colorectal cancer cases (32% fewer cases among men and 18% among women). The measures point to diet (less intake of red meat, more fruit and vegetables, less alcohol), more physical activity and body weight control.¹⁸

Conclusion

This brief international comparison of incidence and mortality trends for some cancer sites highlights that even in this short period of time, 1998-2005, cancer risks are becoming more similar between Italy and other high-resource countries. Italian men and women are losing some of the advantages of the Mediterranean area and they are slowly acquiring Western-type cancer risks and levels. For example, lung cancer will become more and more relevant among Italian women in the near future. On the other hand, the Italian health system shows a global preventive, diagnostic, and therapeutic capacity to cope with cancer comparable with other countries that are among the most advanced in health care in the world.

duzione statisticamente significativa negli USA (uomini APC -3,7 dal 2002; donne APC -2,3), in significativo aumento in Scandinavia in entrambi i sessi (uomini +0,9, donne +0,7), stabile nel Regno Unito sia tra gli uomini sia tra le donne (dal 2003 dopo una fase di riduzione significativa) e, infine, in crescita in Italia tra gli uomini (APC +0,8) e stabile tra le donne. In Italia lo screening per il tumore del colon-retto, a parte esperienze pionieristiche, si è diffuso nella prima metà degli anni Duemila. Attualmente, sulla base dei dati del Gruppo italiano per lo screening coloretale (GISCOR, www.giscor.it) sono attivi 65 programmi basati sulla ricerca del sangue occulto nelle feci (età target 50-69 o 74 anni) e 7 programmi basati sull'esame endoscopico (età 58-60 anni). La popolazione residente in aree dove sono attivi programmi organizzati è di 6.240.000 soggetti, pari al 44,3% del totale. In Inghilterra lo screening è iniziato nel 2006 e in Scozia nel 2007.

Per il tumore coloretale è aperta anche la strada della prevenzione primaria, orientata a modifiche degli stili di vita e delle abitudini alimentari. Recentemente nel Regno Unito si è stimato che l'applicazione di norme preventive potrebbe ridurre considerevolmente (32% dei casi negli uomini e 18% nelle donne) la quota dei casi stimati nel futuro. Gli interventi sono relativi a modifiche dietetiche (minor assunzione di carne rossa, aumento del consumo di frutta e vegetali, ridotto consumo di alcool), all'esercizio fisico e al controllo del peso corporeo.¹⁸

Conclusione

Questo breve confronto internazionale fra dati di mortalità e di incidenza mostra per le sedi tumorali analizzate che anche in un periodo relativamente breve è possibile apprezzare una tendenza verso l'uniformazione del rischio oncologico fra l'Italia e alcuni Paesi simili per livello di sviluppo tecnologico e sanitario. Gli uomini e le donne italiane sembrano perdere alcuni dei vantaggi propri dell'area mediterranea e con un fenomeno di graduale occidentalizzazione dello stile di vita stanno assumendo livelli di rischio propri degli altri Paesi. Tra gli altri, il problema del tumore del polmone tra le donne italiane sarà rilevante e attuale anche nel prossimo futuro. Accanto all'uniformazione dei rischi si segnala che anche la capacità diagnostica e terapeutica del sistema sanitario italiano nei confronti della patologia oncologica sta mostrando un contemporaneo e positivo allineamento ai livelli di Paesi tra i più evoluti in ambito mondiale.

References - Bibliografia

- Boyle P. The globalization of cancer. *Lancet Oncology* 2006.
- Tefferi A and N M-B Killmann N B-M Globalization of treatment strategies in leukemia: challenges and responsibilities. *Leukemia* 2008; 22, 1093-1094; doi:10.1038/leu.2008.132
- Doll R, Payne P, Waterhouse J (eds) *Cancer Incidence in Five Continents - A Technical Report*. Distributed for the International Union Against Cancer by Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. Printed in Switzerland, 1966.
- Curado M P, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M and Boyle P, (eds). *Cancer Incidence in Five Continents*, Vol. IX IARC Scientific Publications No. 160, IARC Lyon, 2007.
- Parkin, DM, Whelan, SL, Ferlay J and Storm H, (eds). *Cancer Incidence in Five Continents*, Vol. VIII IARC Scientific Publications No. 155, IARC Lyon, 2005.
- Barchielli A, Crocetti E, Zappa M. Has the PSA wave already crashed upon us? Changes in the epidemiology of prostate cancer from 1985 to 1994 in central Italy. *Ann Oncol* 1999; 10(3): 361-62.
- Engholm G, Ferlay J, Christensen N, et al. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence in the Nordic Countries, Version 3.4, 2009. Association of Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society. (<http://www.ancr.nu>).
- Crocetti & Airtum Workin Group. Tumore del polmone: annullate le differenze fra giovani uomini e donne. *Epidemiol Prev* 2007; 31(1): 24
- Andriole GL, Crawford ED, Robert L, Grubb III RL et al. Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *N Engl J Med* 2009; 360: 1310-19.
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1320-28. Epub 2009 Mar 18.
- Mariotto AB, Etzioni R, Krapcho M, Feuer EJ. Reconstructing PSA testing patterns between black and white men in the US from Medicare claims and the National Health Interview Survey. *Cancer* 2007; 109: 1877-1886.
- Ciatto S, Houssami N, Martinelli F, Giusti F, Zappa M. PSA use and incidence of prostate biopsy in the Tuscany region: is opportunistic screening discounting biopsy in subjects with PSA elevation? *Tumori* 2008; 94: 518-522.
- Writing group for the Women Health Initiative investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288:321-33.
- Glass AG, Lacey JV Jr, Carreon JD, Hoover RN. Breast Cancer Incidence, 1980 2006: Combined Roles of Menopausal Hormone Therapy, Screening Mammography, and Estrogen Receptor Status. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:1152-61.
- Progetto Menopausa Italia Study Group. General and medical factors associated with hormone replacement therapy among women attending menopause clinics in Italy. *Menopause* 2001; 8: 290-5.
- Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Bianchi MM, Benzi G, Ricci E, Chiantera V. Correlates of hormone replacement therapy use in Italian women, 1992-1996. *Maturitas* 1999; 33:107-15.
- Crocetti E, Buzzoni C, Falcini F, Cortesi L, De Lisi V, Ferretti S, Tumino R, Russo A, Paci E. Disentangling the roles of mammographic screening and HRT in recent breast cancer incidence trends. *The Breast Journal* 16(4), 2009, in stampa
- Parkin DM, Olsen AH, Sasienu P The potential for prevention of colorectal cancer in the UK. *Eur J Cancer Prev*. 2009 Jun;18(3): 179-90.