

## L'accuratezza delle cause di morte e la stima dei trend: il caso della cervice uterina

The accuracy of the causes of death and the estimated trend: the case of cervix uteri

Pamela Mancuso,<sup>1,2</sup> Claudio Sacchetti,<sup>1,2</sup> Massimo Vicentini,<sup>1,2</sup> Stefania Caroli,<sup>1,2</sup> Paolo Giorgi Rossi<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Servizio interaziendale di epidemiologia, Azienda unità sanitaria locale, Reggio Emilia

<sup>2</sup> Arcispedale Santa Maria Nuova, IRCCS, Reggio Emilia

**Corrispondenza:** Claudio Sacchetti; claudio.sacchetti@ausl.re.it

### RIASSUNTO

**INTRODUZIONE:** la riduzione di mortalità per cancro della cervice è l'obiettivo ultimo dei programmi di screening. La codifica delle cause di morte per questa sede è migliorata negli anni, ma risulta essere ancora inaccurata, rendendo difficile una valutazione corretta dei trend temporali.

**OBIETTIVI:** valutare l'accuratezza delle cause di morte e stimare il trend di mortalità per cancro della cervice attraverso il metodo dell'*incidence-based mortality* (IBM) utilizzando i dati del registro tumori (RT).

**DISEGNO:** dal registro di mortalità (RM) sono stati estratti i decessi per tumore della cervice, tumore del corpo dell'utero e tumore dell'utero non altrimenti specificato (NAS) relativi ai residenti a Reggio Emilia dal 1997 al 2013 e confrontati con il RT per verificare la sede topografica di incidenza. Utilizzando il RT è stata poi costruita una coorte di casi di tumore della cervice incidenti dal 1997 al 2009, ciascuno con follow-up di 5 anni. Sono stati calcolati l'IBM, specifica per causa (escluso ovaio) e per tutte le cause, grezza e standardizzata, e l'*annual percentage change* (APC).

**RISULTATI:** dei 369 decessi per tumore dell'utero, 269 sono presenti nel RT: 32 per tumore della cervice, 76 per tumore del corpo dell'utero, 161 per tumore dell'utero NAS. 28 dei 32 deceduti per tumore della cervice sono incidenti per cervice; 63 dei 76 deceduti per tumore del corpo dell'utero avevano un tumore del corpo dell'utero. Dei 161 deceduti per tumore dell'utero NAS, 80 avevano un tumore del corpo dell'utero, 45 della cervice, 28 dell'utero NAS, 5 della vagina e 3 di altri organi genitali non specificati. Applicando questa proporzione di misclassificazione si può stimare che il corretto numero di decessi per cancro della cervice è 2,4 volte il numero dei casi certificati nel RM. L'IBM standardizzata per tutte le cause diminuisce significativamente negli anni (APC: -9,5; IC95% -17,1;-1,1); l'IBM standardizzata specifica per causa diminuisce (APC: -5,1; IC95% -16,1;+7,3). Non si osservano miglioramenti nella sopravvivenza ( $r^2=0,02$ ;  $p=0,6$ ), mentre l'incidenza mostra una diminuzione (APC: -6,6; IC95% -10,0;-3,0).

**CONCLUSIONI:** la mortalità per cancro della cervice è sottostimata dai certificati di morte; per ogni decesso registrato come cancro della cervice uterina ci sono altri 1,4 certificati con altre cause meno specifiche.

**Parole chiave:** cervice uterina, registri tumori, registri di mortalità, IBM, screening cervicale

### ABSTRACT

**BACKGROUND:** reduction in cervical cancer mortality is the ultimate goal of the screening. Quality of death certificate reports has been improved over time, but they are still inaccurate, making it difficult to assess time trends in mortality.

**OBJECTIVES:** to evaluate the accuracy of the topographic coding of causes of death and to estimate the mortality time trend for cervical cancer through the method of incidence-based mortality (IBM) using cancer registry (CR) data.

**DESIGN:** from the mortality registry (MR), we extracted data on deaths for cervix uteri cancer, corpus uteri cancer, and uterus cancer not otherwise specified (NOS) referred to residents in Reggio Emilia (Emilia-Romagna Region, Northern Italy) from 1997 to 2013. Deaths were checked with the CR to verify the topographical site of the primary tumour. Furthermore, by using CR data, we constructed a cohort of incident cervical cancer cases diagnosed between 1997 and 2009 with a 5-year follow-up. We calculated cause-specific IBM (excluding ovary) and IBM for all cause, crude and standardized, and annual percentage change (APC).

**RESULTS:** out of 369 deaths for uterine cancer, 269 were reported in the RT: 32 for cervix uteri cancer, 76 for corpus uteri cancer, 161 for uterus cancer NOS. 28 of the 32 persons who died for cervical cancer were incidents for cervix uteri cancer. 63 of the 76 who died for corpus uteri cancer were incidents for corpus uteri cancer. Of the 161 who died of uterus cancer NOS, 80 were incidents for corpus uteri cancer, 45 for cervix uteri cancer, 28 for uterus cancer NOS, 5 for vagina cancer, and 3 for cancer of other non-specified organs. Applying these proportions of misclassification, we can estimate that the real number of cervical cancer deaths is 2.4 folds the number of cases reported in the MR as cervical cancer. IBM for all causes decreased significantly over the years (APC: -9.5; 95%CI -17.1;-1.1); cause-specific IBM decreases, but not significantly (APC: -5.1; 95%CI -16.1;+7.3). There is no improvement in survival ( $r^2=0.02$ ;  $p=0.6$ ), while the incidence shows a decrease (APC: -6.6; 95%CI -10.0;-3.0).

**CONCLUSIONS:** mortality for cervical cancer is still underestimated by deaths certificates: for each reported case, there are other 1.4 cases that are reported with other less specific causes.

**Keywords:** cervix uteri, cancer registry, mortality registry, IBM, cervical screening

### Cosa si sapeva già

- La distinzione fra cervice e corpo dell'utero è raramente riportata nei certificati di morte come sede della neoplasia che ha causato il decesso.
- È difficile rilevare un'eventuale riduzione di mortalità dopo l'implementazione dello screening e dei vaccini a causa della misclassificazione delle cause di morte.

### Cosa si aggiunge di nuovo

- Si è stimato che per ogni decesso registrato come tumore della cervice uterina ci sono 1,4 certificati con altre cause meno specifiche o errate.
- L'analisi dell'*incidence-based mortality* permette di stimare il trend temporale di mortalità.

## INTRODUZIONE

La mortalità per cancro della cervice uterina (CC) è in forte calo nei Paesi industrializzati già dagli anni Settanta grazie alla diffusione del Pap test prima e dei programmi di screening poi, che permettono di individuare e trattare lesioni pre-invasive riducendo così incidenza e mortalità.<sup>1-9</sup> L'accuratezza delle cause di morte per molte sedi tumorali è buona e permette di valutare gli andamenti nel tempo dell'occorrenza della malattia, ma non accade lo stesso quando si tratta di neoplasie primitive dell'utero.

Il cancro dell'utero si compone di due patologie differenti con diversa eziologia: il cancro del corpo dell'utero e quello della cervice uterina. Solo il CC è prevenibile tramite i programmi di screening ed è causato dall'infezione persistente di tipi oncogeni di HPV. Purtroppo, la distinzione fra cervice e corpo è raramente riportata nei certificati di morte.<sup>10,11</sup> Dunque, allo stato attuale non è possibile monitorare l'impatto dell'implementazione dei programmi di screening (e della vaccinazione in futuro) attraverso le statistiche di mortalità correnti.

Nel periodo 2011-2012, nella provincia di Reggio Emilia l'incidenza di CC è stata di 5,1/100.000, quella di cancro del corpo dell'utero di 20,8/100.000, mentre i casi in cui la sottosede non è specificata sono trascurabili. Nello stesso periodo, la mortalità per CC è stata di 0,5/100.000, quella per tumore del corpo dell'utero di 0,8/100.000 e per tumore dell'utero non altrimenti specificato (NAS) di 1,9/100.000. È evidente che la mortalità per CC risulta molto sottostimata a causa dell'alta quota di casi non specificati. In questo scenario, qualsiasi cambiamento nel tempo o nello spazio si osservi potrebbe essere dovuto a un cambiamento nella qualità della certificazione delle cause di morte. Inoltre, i numeri assoluti dei decessi per CC diventano molto piccoli: nell'intera provincia di Reggio Emilia non è possibile apprezzare una variazione significativa della mortalità nel periodo 1997-2009 nonostante il calo di in-

cidenza sia stato forte e il trend di mortalità suggestivo (*annual percentage change* – APC: -6,0; IC95% -12,8;+1,4).

Sono stati già proposti alcuni metodi per risolvere questo problema e produrre stime e trend di mortalità a partire dal registro delle cause di morte integrati con dati, parziali, dei registri tumori.<sup>12</sup> Questi metodi di correzione sono, però, specifici per tempo e area geografica. È dunque necessario ripetere periodicamente tali studi nelle aree coperte da registri tumori. Ciò permette di calcolare coefficienti per stimare la mortalità corretta e i suoi cambiamenti anche in zone non coperte da registro.

## OBIETTIVI

Obiettivo di questo studio è di valutare l'accuratezza della registrazione delle cause di morte relative al tumore dell'utero nella provincia di Reggio Emilia in termini di sensibilità e valore predittivo positivo (VPP) del registro di mortalità (RM) rispetto al registro tumori (RT). Inoltre, si intende stimare il trend di mortalità (1997-2012) per CC attraverso il metodo dell'*incidence-based mortality* (IBM) utilizzando i dati del RT.

## METODI

Per studiare l'accuratezza della certificazione e della conseguente registrazione della mortalità per CC e individuare le strategie migliori per studiare gli andamenti della mortalità per questo tumore sono state effettuate due analisi distinte: per la prima si è partiti dai decessi per cancro dell'utero e, retrospettivamente, è stato cercato il cancro incidente nel RT; per la seconda si è partiti dai cancri incidenti per CC e, prospettivamente, si sono cercati i decessi verificandone la causa registrata.

## STUDIO 1

Lo studio osservazionale di popolazione è stato condotto nella provincia di Reggio Emilia. L'intera provincia è coperta dal RT di popolazione, attivo dal 2001 (i dati di incidenza sono disponibili a partire dal 1996), accreditato presso l'Associazione italiana registri tumori (AIRTUM). Il RM e il RT sono entrambi gestiti dall'AUSL di Reggio Emilia. Dal RM sono stati selezionati i deceduti residenti a Reggio Emilia dal 1997 al 2013 con codice topografico di cancro della cervice uterina (ICD-10: C53; ICD-9: 180), del corpo dell'utero (ICD-10: C54; ICD-9: 182) e dell'utero NAS (ICD-10: C55; ICD-9: 179).

Per valutare l'accuratezza della registrazione delle cause di morte relative al tumore dell'utero sono stati incrociati i dati del RM con i casi incidenti del RT. I decessi per cancro dell'utero (cervice, corpo e NAS) presenti nel RM sono stati analizzati cercando la sede di incidenza nel RT per stabilire se la causa presente nel certificato di morte

fosse accurata. Si assume che le informazioni del RT siano più accurate e, dunque, sono considerate il *gold standard* nella definizione dei parametri di accuratezza del RM.

I casi selezionati sono stati incrociati con il RT utilizzando cognome, nome e data di nascita. I soggetti che non si è riusciti a incrociare sono stati controllati manualmente da un operatore del RT. Per soggetti con tumori multipli si è considerato solo il caso incidente appartenente al sistema genitale femminile. Nel caso i tumori multipli appartenessero tutti al sistema genitale, si è considerato solo il primo per data di incidenza. Nel caso di un soggetto con doppio tumore all'utero con morfologia diversa è stato considerato quello con morfologia più specifica (figura 1).

### Analisi dei dati

Sono stati calcolati la sensibilità e il valore predittivo positivo (VPP) delle cause di morte per CC e tumore del corpo dell'utero (per sensibilità si intende la proporzione dei casi incidenti per CC del RT fra le decedute per un tumore dell'utero che risultano decedute per CC nel RM; per VPP si intende la proporzione dei deceduti per CC dal RM che risultano incidenti per CC nel RT, ovvero la proporzione di casi presenti nel RM in cui la sede coincideva con il RT).

Sono state calcolate le proporzioni di casi di tumore dell'utero NAS e di tumore del corpo dell'utero da riattribuire alla cervice e la sottostima della mortalità per CC. Per quest'ultima si è tenuto conto della somma algebrica dei casi registrati dal RM come morti per cancro del corpo dell'utero o dell'utero NAS che avevano un CC incidente, a cui sono stati sottratti i casi registrati dal RM come morti per CC e con un cancro incidente del sistema geni-

tale femminile differente dal CC. Infine, si è calcolata la sottostima generale della mortalità per CC, sia per tutti i casi, sia stratificata per periodo di calendario (1997-2003 vs. 2004-2013), sia per età (<65 vs. ≥65).

### STUDIO 2

A partire dai dati del RT, sono stati selezionati i casi di CC (ICD-O-3: C53) incidenti dal 1997 al 2009, costruendo una coorte di soggetti seguiti ciascuno per 5 anni (fino al 31.12.2013). Periodicamente il follow-up del RT viene aggiornato riportando la data e la causa del decesso presente nel RM (figura 1).

Nel RM e, di conseguenza, nel RT la causa di morte è riportata con codifica ICD-9 per i decessi fino al 2007, in doppio nel 2008 e con codifica ICD-10 per gli anni seguenti. Nello studio si sono considerate la categoria «Tutte le cause», che comprende tutte le cause di morte comprese quelle sconosciute, e la categoria «Causa specifica», in cui si sono inserite le cause di morte relative ai tumori del sistema genitale femminile escluso l'ovaio (ICD-10: C51-C58 escluso C56; ICD-9: 179-184 escluso 183). Il passaggio dall'ICD-9 all'ICD-10, avvenuto in Emilia-Romagna nel 2008, non ha una particolare influenza sui tumori dell'utero. Uno studio di *bridge coding* ha registrato un coefficiente di raccordo di 1,01 tra le due classificazioni. Il dato è leggermente più elevato per il CC e più basso per gli altri tumori dell'utero.<sup>13</sup>

### Analisi dei dati

È stata calcolata la proporzione di decessi per tumori dell'apparato genitale femminile fra i casi incidenti di CC entro 5

### STUDIO 1

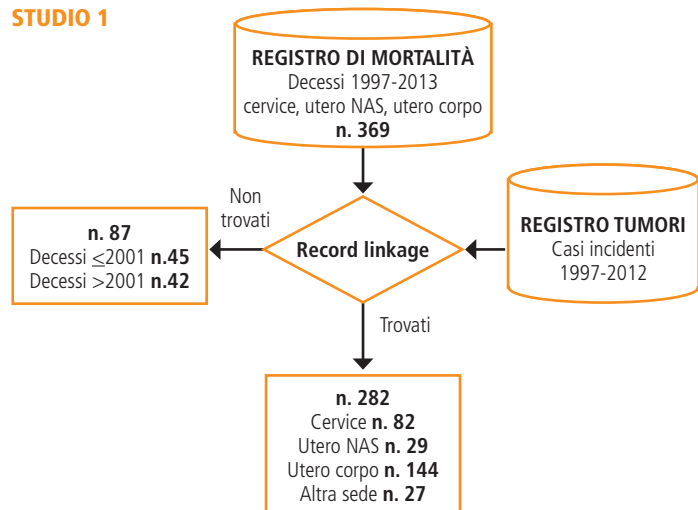
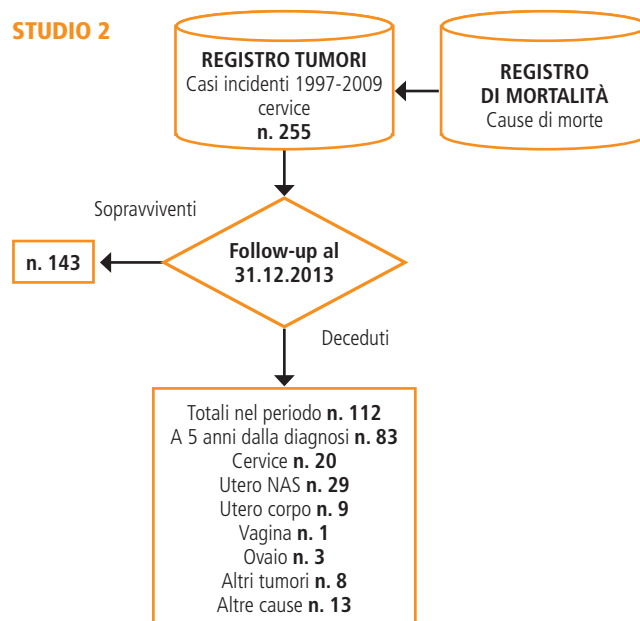


Figura 1. Diagramma di flusso dell'uso delle fonti nei due studi.  
Figure 1. Flowchart of the use of the sources within the two studies.

### STUDIO 2



anni dalla diagnosi e, fra questi, la proporzione correttamente attribuita al CC. Nel caso la causa di morte fosse un tumore dell'ovaio, si è controllato se nel RT fosse presente un tumore dell'ovaio per la stessa donna prima o dopo il CC: in tal caso è stata considerata come deceduta per altre cause. È stato valutato il *trend* temporale della mortalità attraverso la stima dell'IBM, dove le cause di morte sono state individuate dal RT, quindi dalla sede topografica di incidenza invece che dalla causa del decesso.

L'IBM ha, inoltre, il vantaggio di considerare la mortalità dovuta ai cancri diagnosticati e trattati nel periodo e non a quelli prevalenti la cui diagnosi e impostazione del trattamento è avvenuta in un periodo precedente a quello che si vuole valutare. Questo metodo permette di apprezzare in modo migliore variazioni nel tempo ed eventualmente attribuirle all'implementazione di interventi come i programmi di screening.

È stata calcolata l'IBM, grezza e standardizzata (popolazione europea), per tutte le cause e specifiche per causa. Per la valutazione del trend temporale è stato calcolato l'APC.

**RISULTATI**

Dal 1997 al 2013 i decessi per le cause di morte in studio sono 369 (49 per cancro della cervice uterina, 95 per tumore del utero corpo, 225 per tumore dell'utero NAS). Di questi, 282 sono presenti nel RT nel periodo 1997-2012. I restanti 87 o non sono incidenti nel periodo in studio o non sono residenti nell'area al momento della diagnosi. Dall'incrocio tra il RM e il RT è risultato che l'87,5% di coloro che sono considerate decedute per CC nel RM risultano incidenti per CC nel RT (VPP). Solo il 34% dei casi incidenti per CC nel RT e deceduti per cancro dell'utero riportano nel RM correttamente la sede cervi-

SEDE DI INCIDENZA	CAUSA DEL DECESSO (SEDE)			TOTALE
	CERVICE	UTERO NAS	UTERO CORPO	
Cervice	28	45	9	82
Utero NAS	0	28	1	29
Utero corpo	1	80	63	144
Vagina	2	5	1	8
Altri organi genitali femminili	1	3	2	6
Totale genitale femm. escluso ovaio	32	161	76	269
Non trovati/incidenti altra sede	17	64	19	100
Totale	49	225	95	369

Caselle colorate: casi in cui la sede tumorale di incidenza coincide con quella del registro di mortalità.

**Tabella 1.** Incrocio Registro di mortalità e Registro tumori. Confronto fra causa del decesso e sede di incidenza.

**Table 1.** Mortality Registry and Cancer Registry cross check. Comparison between cause of death and site of diagnosis.

cale (sensibilità). Si sottolinea che oltre la metà (55,3%) dei casi specificati come CC e tumore del corpo dell'utero nell'incidenza sono stati codificati come tumore dell'utero NAS nella mortalità. Per il corpo dell'utero il VPP è dell'82,9% e la sensibilità del 43,8% (tabella 1).

Nel primo periodo (1997-2003) il VPP è dell'80%, nel secondo (2004-2013) sale al 91%. La sensibilità passa dal 25% al 40%. Confrontando le due classi di età (<65 e ≥65), il VPP è più alto nella classe più giovane (100% vs. 79%), così come la sensibilità (41% vs. 30%).

Dei 255 casi incidenti per CC nel periodo 1997-2009, 83 risultano morti a 5 anni dalla diagnosi (tabella 2). Di questi, per 59 la sede indicata è utero (20 cervice uterina, 29 utero NAS, 9 utero corpo e 1 vagina), per 3 è l'ovaio, per 2 l'apparato digerente, per 1 la vescica, per 1 la leucemia e per 17 altre cause (tabella 2).

La IBM grezza per tutte le cause diminuisce significativamente negli anni (APC: -7,7; IC95% -13,3;-1,7). Il trend in

ANNO DI INCIDENZA	n.	ANNO DI MORTALITÀ																	TOTALE (n.)
		1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	
1997	29	1	2	2	2	1													8
1998	24		1	2	3	4	0												10
1999	31			2	6	3	0	1											12
2000	15				0	2	0	0	0										2
2001	23					4	4	0	1	1									10
2002	22						3	3	1	1	0								8
2003	17							0	1	3	0	0							4
2004	12								1	2	1	0	0						4
2005	22									2	1	1	1	1					6
2006	16										2	2	2	0	0				6
2007	9											1	1	0	0	0			2
2008	16												2	2	0	1	0		5
2009	19													0	1	1	4	0	6
Totale	255																		83

**Tabella 2.** Numero di decessi per tutte le cause a 5 anni dalla diagnosi di cancro della cervice.

**Table 2.** All causes of death within 5 years of cervix cancer diagnosis.

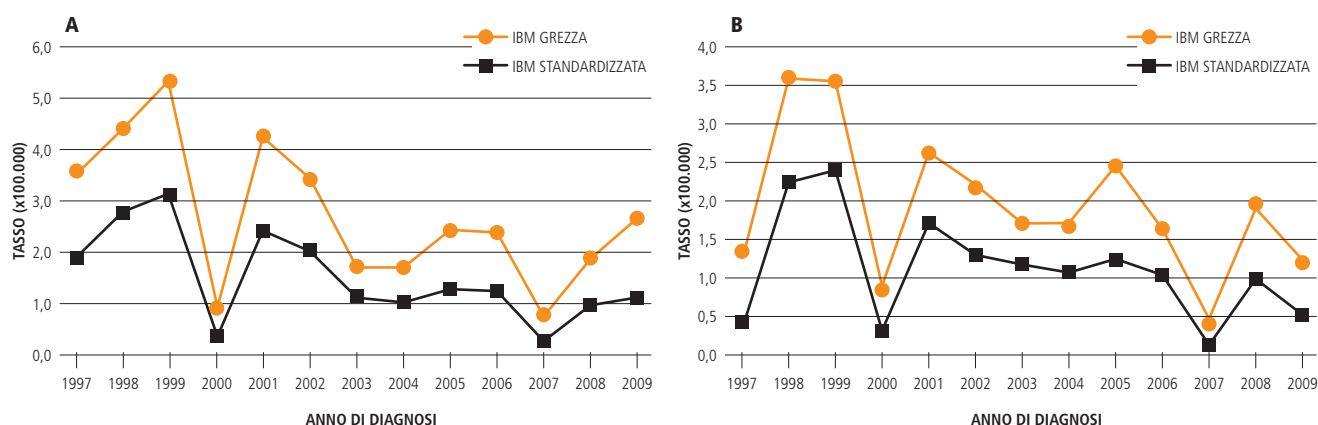


Figura 2. Andamento dell'incidence-based mortality: (A) tutte le cause; (B) specifica per causa.

Figure 2. Incidence-based mortality trend: (A) all causes; (B) cause-specific.

diminuzione è confermato anche dall'andamento dell'IBM standardizzata (APC: -9,5; IC95% -17,1;-1,1). Anche la IBM grezza specifica per causa diminuisce (APC: -6,1; IC95% -12,5;+0,8), così come quella standardizzata specifica per causa (APC: -5,1; IC95% -16,1;+7,3) (figura 2).

Non si osservano miglioramenti della sopravvivenza nel periodo ( $r^2=0,02$ ;  $p=0,6$ ), mentre l'incidenza mostra una diminuzione (APC: -6,6; IC95% -10,0;-3,0).

I coefficienti di riattribuzione per calcolare la mortalità per CC sono:

- l'87,5% dei morti per CC è effettivamente da attribuire al CC (ovvero si deve sottrarre il 12,5% dal totale del CC);
- il 28% dei morti per tumore dell'utero NAS è effettivamente da riattribuire al CC;
- l'11,8% dei decessi per tumore del corpo dell'utero è effettivamente da riattribuire al CC.

In totale i casi di CC sono il 30,5% dei morti per tumore dell'utero, mentre per stimare il numero di decessi per CC si possono moltiplicare i casi certificati nel registro di mortalità per 2,4.

## DISCUSSIONE

Assumendo come *gold standard* di confronto la codifica delle cause di morte del RT, il RM non riporta accuratamente le cause di morte, la sensibilità (34%) e il VPP (87,5%). Il trend di mortalità grezzo e standardizzato diminuisce negli anni sia considerando tutte le cause di morte, sia la per una specifica causa, in modo significativo per tutte le cause.

## LIMITI E PUNTI DI FORZA

Questo lavoro è basato su dati di popolazione estratti da registri che coprono l'intera area in studio; la numerosità permette di raggiungere una potenza sufficiente per mettere in luce eventuali differenze.

Si tratta di uno studio condotto in una provincia dove il sistema di registrazione delle cause di morte è sogget-

to a controlli rigorosi in ambito del registro stesso e della Regione Emilia-Romagna. Per questo motivo, i risultati ottenuti sono difficilmente generalizzabili ad altre realtà italiane, dove codifica e controlli di qualità sono molto eterogenei fra loro. Inoltre, i registri tumori italiani coprono poco più del 50% del territorio nazionale, mentre il RM copre per legge l'intero territorio italiano.

Sul territorio italiano la qualità di compilazione e codifica delle schede di morte, così come quella della registrazione dei tumori, differisce da un'azienda sanitaria all'altra. Uno dei limiti principali dello studio è quindi la scarsa generalizzabilità dei risultati. Tuttavia, per stimare il fenomeno in aree non coperte dai registri tumori, l'applicazione di fattori di conversione di aree vicine e periodi simili può essere l'unica soluzione, sebbene con molti limiti, per avere una stima dell'occorrenza della malattia.

Per quanto riguarda il confronto fra la sede di incidenza e la causa di morte, esiste una fonte di misclassificazione ulteriore nelle cause di morte che non si è potuto verificare, oltre all'errore o alla mancata menzione della sottosede. Infatti, non è possibile escludere che alcune delle 24 donne che risultano nell'incidenza ma che non hanno come causa di morte un cancro dell'utero o della vagina siano in realtà morte per CC, ma il certificato di morte è stato mal compilato o è stato commesso un errore di codifica. Per contro, alcune delle donne che hanno un CC sulla base del registro tumori e che risultano morte per tumore dell'utero o vagina potrebbero in realtà essere morte per altre cause, ma rientrare fra i decessi per CC in base alle regole di codifica che tendono a dare priorità alle neoplasie fra le cause iniziali o per errore di compilazione. Un'analisi dei certificati di morte cartacei avrebbe potuto individuare almeno gli errori di codifica e individuare schede con una concatenazione delle cause poco plausibile, ma non avrebbe potuto comunque escludere omissioni o errori di compilazione. Purtroppo non è stato possibile recuperare i certificati cartacei.

### CONSIDERAZIONI SULL'ANDAMENTO DELLA MORTALITÀ

L'inaccuratezza del RM rispetto al *gold standard* di riferimento presenta andamenti differenti per età e periodo. Infatti, col passare degli anni la codifica delle cause di morte è risultata sempre più accurata grazie all'aumento della rigorosità dei controlli e alla maggior attenzione al problema. Con questo fenomeno risulta, perciò, difficile riuscire a osservare, dove presente, una reale diminuzione della mortalità per CC. Il più importante studio italiano precedente sull'argomento aveva già osservato un miglioramento nel tempo della certificazione e aveva proposto coefficienti variabili per periodo e area geografica.<sup>12</sup>

Si è deciso, dunque, di analizzare l'*incidence-based mortality* per evitare che la reale diminuzione della mortalità per tumore cervicale dovuta all'implementazione del programma di screening fosse mascherata dall'aumento dell'accuratezza nella certificazione delle cause di morte per questo tumore. Per confronto è stato calcolato anche il trend di mortalità generale per CC, ovvero *non-incidence based*, che non mostra variazioni simili negli anni (APC: -6%; IC95% -12,8;+1,4), ma, a differenza di quello *incidence-based*, non raggiunge la significatività statistica. Da notare, però, che il miglioramento della certificazione non ha un impatto sostanziale sulla stima puntuale dell'APC, che rimane intorno al 6% per quella specifica per causa. Contemporaneamente alla diminuzione rilevante dell'IBM per tutte le cause e specifica per causa, non si assiste a un altrettanto rilevante fenomeno di aumento di sopravvivenza osservata e relativa. Sappiamo che lo screening di popolazione con Pap test, attivo a Reggio Emilia dal 1996, ha portato a una forte diminuzione dell'incidenza.<sup>14</sup> I dati di questo studio sull'IBM suggeriscono che i casi di tumore infiltranti, evitati con lo screening attraverso l'asportazione di lesioni pre-cancerose, verosimilmente sono i maggiori responsabili della diminuzione di mortalità, piuttosto che il miglioramento delle terapie in chi ha già avuto una diagnosi di cancro. Recenti studi, che hanno raggruppato dati da molti registri italiani, hanno al contrario osservato, oltre alla diminuzione dell'incidenza,<sup>15</sup> anche un aumento della sopravvivenza nei casi individuati dallo screening.<sup>16</sup> Il motivo per il quale questo fenomeno non si osserva anche a Reggio Emilia non è chiaro, ma potrebbe essere dovuto all'esiguo numero di cancri incidenti nella popolazione sottoposta a screening.<sup>14</sup> Inoltre, sensibilità e VPP del RM variano anche con l'età delle pazienti. Infatti, come atteso, l'accuratezza della certificazione diminuisce all'aumentare dell'età, fenomeno verosimilmente dovuto alla minor pressione diagnostica su donne che hanno maggiori comorbidità e alla minore attenzione del medico ospedaliero e necroscopo nel riportare la sede topografica primitiva del tumore. Nello specifico, le donne anziane presentano una quota maggiore di codifiche topografiche per utero non specificato.

### SUGGERIMENTI PER UNA STIMA CORRETTA DELLA MORTALITÀ PER CANCRO DELLA CERVICE

Sebbene la qualità della registrazione delle cause di morte sia sicuramente influenzata da fattori locali, è molto difficile condurre studi simili in aree non coperte dal RT. Può essere dunque sensato, in assenza di dati migliori, tentare di utilizzare i fattori di aggiustamento della mortalità per CC calcolati in questo studio per stimare la mortalità in aree non coperte da RT. In conclusione, si può stimare che nel Nord Italia nei primi anni Duemila i decessi registrati come CC sono poco più del 30% del totale dei decessi dovuti a questo tumore.

In aree coperte dal RT sarebbe auspicabile un lavoro simile a quello presentato in questo articolo, per stimare il reale carico di mortalità. D'altra parte, è confortante constatare che i risultati del lavoro qui presentato sono piuttosto simili a quelli dello studio di Capocaccia et al.<sup>12</sup>

- la distribuzione osservata delle cause di morte nello studio di Capocaccia et al. è 16% per cervice, 18% per corpo e 66% per utero NAS, mentre in questo studio è 13,3% per cervice, 25,7% per corpo e 61% per utero NAS;
- il numero di morti per tumore dell'utero secondo i dati stimati dopo la riattribuzione delle cause dal RT nello studio di Capocaccia et al. è del 40% per cervice, 48% per corpo e 12% per utero NAS, mentre in questo studio è 36,6% per cervice, 53,7% per corpo e 9,6% per utero NAS;
- il coefficiente per calcolare i morti per CC dai decessi certificati con tale causa è 2,5 per Capocaccia et al. e 2,4 in questo studio.

### CONCLUSIONI

Per monitorare l'impatto di misure di prevenzione sulla mortalità, il metodo dell'IBM è sicuramente più accurato, poiché permette di ricostruire una corretta sequenza temporale fra le possibili cause che si vogliono valutare e i possibili effetti che si intendono monitorare.

In assenza di un RT, si deve tenere conto che i dati di mortalità non possono essere considerati una stima, anche parziale, del carico di malattia né del suo andamento. Sulla base del presente studio, è ragionevole che per ogni decesso registrato come CC ce ne siano 1,4 certificati con altre cause meno specifiche o errate, ma sarebbe opportuno calcolare la misclassificazione in più registri per avere coefficienti più affidabili a livello locale.

**Conflitti di interesse dichiarati:** nessuno.

**Finanziamento:** lo studio presentato in questo articolo è stato selezionato dalla giuria del convegno nazionale Gruppo italiano screening cervicale (GISCI) del 2015 come miglior ricerca nell'ambito dei programmi di screening organizzati per la prevenzione del cervicocarcinoma. Il GISCI ha deciso di finanziarne la pubblicazione in *fast-track* su *Epidemiologia&Prevenzione*, condizionata al superamento della *peer-review* condotta dal comitato editoriale della rivista.

## BIBLIOGRAFIA

1. Williams JH, Carter SM, Rychetnik L. 'Organised' cervical screening 45 years on: How consistent are organised screening practices? *Eur J Cancer* 2014;50(17):3029-38.
2. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer Preventive Strategies. *IARC Handbooks of Cancer Prevention, vol. 10: Cervix cancer screening*. Lyon, IARC press, 2005.
3. Laara E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organized screening programmes. *Lancet* 1987;1(8544):1247-49.
4. Lynge E, Madsen M, Engholm G. Effect of organized screening on incidence and mortality of cervical cancer in Denmark. *Cancer Res* 1989;49(8):2157-60.
5. Sigurdsson K. Effect of organized screening on the risk of cervical cancer. Evaluation of screening activity in Iceland, 1964-1991. *Int J Cancer* 1993;54(4):563-70.
6. Anttila A, Pukkala E, Soderman B, Kallio M, Nieminen P, Hakama M. Effect of organised screening on cervical cancer incidence and mortality in Finland, 1963-1955: recent increase in cervical cancer incidence. *Int J Cancer* 1999;83(1):59-65.
7. Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, Lacey JV Jr, Devesa S. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976-2000. *Cancer* 2004;100(5):1035-44.
8. Bray F, Loos AH, McCarron P et al. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:667-85.
9. Sigurdsson K, Sigvaldason H. Effectiveness of cervical cancer screening in Iceland, 1964-2002: a study on trends in incidence and mortality and the effect of risk factors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85(3):343-49.
10. Levi F, Lucchini F, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C. Cervical cancer mortality in young women in Europe: patterns and trends. *Eur J Cancer* 2000;36(17):2266-71.
11. Loos AH, Bray F, McCarron P, Weiderpass E, Hakama M, Parkin DM. Sheep and goats: separating cervix and corpus uteri from imprecisely coded uterine cancer deaths, for studies of geographical and temporal variations in mortality. *Eur J Cancer* 2004;40(18):2794-803.
12. Capocaccia R, Martina L, Inghelmann R et al. A method to estimate mortality trends when death certificates are imprecisely coded: an application to cervical cancer in Italy. *Int J Cancer* 2009;124(5):1200-05.
13. Brocco S, Vercellino P, Goldoni CA et al. «Bridge Coding» ICD-9, ICD-10 and effects on mortality statistics. *Epidemiol Prev* 2010;34(3):109-19.
14. Giorgi Rossi P, Caroli S, Mancini S et al. Screening history of cervical cancers in Emilia-Romagna, Italy: defining priorities to improve cervical cancer screening. *Eur J Cancer Prev* 2015;24(2):128-34.
15. Serraino D, Gini A, Taborelli M et al. Changes in cervical cancer incidence following the introduction of organized screening in Italy. *Prev Med* 2015;75:56-63.
16. Zucchetto A, Ronco G, Giorgi Rossi P et al. Screening patterns within organized programs and survival of Italian women with invasive cervical cancer. *Prev Med* 2013;57(3):220-26.