

*Torino, febbraio 2011*

***ANALISI DELLA SOPRAVVIVENZA  
DEI PAZIENTI CON TUMORE  
IN PIEMONTE  
-Tumore della mammella-***

***Responsabili: Stefano Rosso, Roberto Zanetti, Nereo Segnan***

***Principali collaboratori: Viviana Vergini, Rossana Prandi***

***Relazione redatta da Stefano Rosso e Viviana Vergini – CPO, Registro Tumori Piemonte***

## *Introduzione*

L'interesse per la stima della sopravvivenza in Piemonte è dettato dall'esigenza di monitorare l'esistenza d'eventuali disomogeneità sul territorio e diseguaglianze nel trattamento dei pazienti.

**L'obbiettivo** del progetto è, dunque, quello di fornire una stima su base di popolazione della sopravvivenza dei pazienti affetti da alcuni dei principali e più frequenti tumori diagnosticati e trattati nei Poli Oncologici Piemontesi. Tale obiettivo non può essere raggiunto senza tenere conto del "case-mix" presente, a priori, fra i vari Poli. Infatti, una delle maggiori critiche degli studi su base di popolazione è quello di non tenere conto delle possibili differenze nelle caratteristiche dei tumori analizzati. Tuttavia, prevedere un'adeguata rilevazione delle principali variabili predittive per il controllo del case-mix comporta uno studio particolarmente complesso ed oneroso dal punto di vista delle risorse e dell'organizzazione. Per questa ragione si è privilegiato un approccio graduale, che preveda l'analisi separata ed in sequenza delle principali sedi tumorali, ad iniziare dal **tumore della mammella** [1].

Il primo passo è stato quello di definire la base di popolazione di riferimento. Al fine di ottimizzare le risorse, in questa prima fase limitata al tumore della mammella, essa è stata individuata nel campione di pazienti selezionato nell'ambito del '*Progetto di ricerca - intervento triennale - LA QUALITA' IN ONCOLOGIA (Bando San Paolo Oncologia 2001)*' coordinato da Paolo Vineis (responsabile), Gianni Ciccone ed Antonio Ponti. Tale progetto è stato avviato al fine di valutare la diffusione delle linee-guida "evidence-based" per l'oncologia: esso si caratterizza come un programma cooperativo in cui una serie di ricerche-intervento, corrispondenti ad altrettanti gruppi di lavoro, contribuiscono a introdurre, entro la rete oncologica piemontese, attività di valutazione della qualità basate su una revisione sistematica delle prove scientifiche [2].

Il programma è concepito come un insieme di sottoprogetti ciascuno dei quali coordinato da clinici o epidemiologi appartenenti a diverse strutture. In particolare, il sottoprogetto intitolato '*la valutazione attraverso studi campionari e l'autovalutazione dei servizi della rete oncologica (A. Ponti, G. Ciccone, C. Senore)*' ha fornito il campione per l'analisi eseguita in questa sede e che definiremo in breve "campione S. Paolo".

## ***Materiali e metodi***

### **Descrizione campione**

La casistica del campione S. Paolo comprende donne caratterizzate dai seguenti requisiti d'inclusione [2]:

*Età compresa tra 50 e 69 anni;*

*Residenza nella regione Piemonte negli anni 2002 e 2004;*

*Ricovero in Piemonte o fuori Piemonte (ordinario e day hospital) nei primi semestri degli anni 2002 e 2004;*

*Diagnosi di tumore della mammella in situ ed invasivo (174 = tumore invasivo, 2330 = tumore in situ, 2383= tumore comportamento incerto, 2393 = tumore di natura non specificata);*

*Intervento chirurgico (DRG: 8512 = biopsia a cielo aperto; 8520, 8521, 8522, 8523, 8524, 8525 = interventi conservativi da nodulectomia a quadrantectomia; 8533, 8534, 8535, 8536= mammectomia; 8541, 8542, 8543, 8544, 8545, 8546, 8547, 8548 = mastectomie);*

*Non aver avuto alcun ricovero per intervento chirurgico della mammella a partire dal 1998. La data 01/01/1998 è stata scelta per motivi di qualità dei dati delle SDO.*

Il campione è stato estratto con metodo casuale. La frazione di campionamento è stata calcolata a posteriori confrontando i dati rilevati dal RTP per i residenti di Torino. La frazione di campionamento così calcolata è stata utilizzata per correggere le stime nelle altre aree in modo da ottenere un proxy dell'incidenza, nelle età e nella popolazione di riferimento, su base di popolazione. Tuttavia, ai fini della valutazione della sopravvivenza, si deve considerare che l'esclusione di parte della casistica può aver generato fenomeni di distorsione selettiva (bias), escludendo i casi a peggior prognosi, e quindi a minor probabilità di essere identificati. Mentre le stime d'incidenza risultano più robuste nei confronti del bias di questo tipo, la sopravvivenza è sicuramente più suscettibile a produrre una generale sovrastima, di cui tenere conto nella valutazione finale.

Si tratta, dunque, di 1281 lesioni dalle quali è stata estratta una sola lesione per donna e, precisamente, quella principale e, quindi, infine il campione risulta composto da 1223 pazienti.

I casi di tumore della mammella *in situ* sono stati esclusi dall'analisi di sopravvivenza.

### **Follow-up**

Normalmente, i risultati degli studi su base di popolazione vengono presentati per periodi di sopravvivenza di 1, 3 e 5 anni. Tuttavia, al momento dell'analisi, per i casi diagnosticati nel 2004 non era ancora mediamente trascorso un periodo completo di 5 anni, chiudendo il follow-up al 31/12/2008. Per questo motivo, in attesa del compimento della ricerca, è stata limitata la presentazione dei dati di sopravvivenza al quarto anno di follow-up.

### **Metodo utilizzato per il follow-up**

Il controllo dell'esistenza in vita si è basato, innanzitutto, su linkage con l'anagrafica degli assistiti, a disposizione del CPO per le attività istituzionali di organizzazione, gestione e controllo degli screening, e, successivamente, sulla consultazione dei file di mortalità presso il Registro Tumori del

Piemonte. I casi non esplicitamente segnalati come viventi nel file dell'anagrafica assistiti, sono stati oggetto di follow-up attivo con lettera di richiesta di stato in vita al comune di ultima residenza nota. Poiché l'archivio anagrafico degli assistiti non fornisce né la data di decesso, né il luogo, per una quota di casi, segnalati come deceduti, ma non trovati nei file di deceduti in possesso del RTP, sono state attivate le medesime procedure di follow-up attivo presso le anagrafi dei comuni di ultima residenza. Il follow-up per le pazienti decedute si conclude con il recupero della scheda di morte presso gli archivi cartacei del RTP, oppure direttamente dai comuni.

### **Database utilizzati per il follow-up:**

- ~ file campione San Paolo contenente casi incidenti di tumore della mammella (invasivi ed in situ) diagnosticati negli anni 2002 e 2004;
- ~ archivio dell'anagrafe degli assistiti del Piemonte;
- ~ archivi di mortalità presso il Registro Tumori Piemonte.

### **Analisi statistica**

Per migliorare la validità dei confronti interni dello studio, ovvero per ragioni di numerosità e potenza statistica, sono stati effettuati alcuni raggruppamenti:

1) Sono state raggruppate le Aziende Sanitarie Locali, definendo aree più estese che comprendevano al loro interno diversi *Poli Oncologici*: 'South' che comprende le Aziende: AL, AT, CN1 e CN2; 'North' che comprende le Aziende: VC, BI, NO, VCO; 'Gr\_TO' che comprende le ASL TO1, TO2 (Torino) e TO5 (Carmagnola, Moncalieri, Chieri) e 'NWest' che comprende la ASL TO3 (Pinerolo, Collegno, Susa) e TO4 (Ivrea, Chivasso, Settimo).

2) Lo stadio alla presentazione è stato ricodificato secondo il seguente criterio: gli stadi '1mic', '1', '1A', '1B' sono stati raggruppati nel codice '1'; lo stadio '1C' è stato definito con codice '2'; lo stadio '2' è stato codificato con codice '3'; gli stadi '3', '4', '4A', '4B', '4C' e '4D' sono stati riuniti nel codice '4'; infine, gli stadi sconosciuti sono stati esclusi dall'analisi di sopravvivenza.

### ***Tassi di incidenza***

I tassi d'incidenza sono stati calcolati per le aree di cui sopra, applicando la frazione di campionamento individuata empiricamente con il confronto dei dati del RTP per la città di Torino. E' stato, poi, calcolato il Rapporto Standardizzato di Incidenza (SIR) nelle aree di riferimento rispetto ai valori medi piemontesi.

### ***Tassi mortalità***

Dagli archivi di mortalità del RTP sono stati calcolati i tassi di mortalità standardizzati (popolazione Italiana 1981) per tumore della mammella osservati nelle popolazioni residenti nelle aree precedentemente definite e nel periodo centrale di riferimento dello studio (2003-2006).

### ***Sopravvivenza relativa e modello di regressione di Poisson***

La sopravvivenza relativa (rapporto fra osservata ed attesa) è stata calcolata, secondo il metodo Ederer II [4] per le aree precedentemente definite e per le classi di età 50-59 e 60+. Il calcolo della sopravvivenza attesa è stato derivato dalle tavole attuariali delle popolazioni provinciali piemontesi, come pubblicate dall'ISTAT [5] per gli anni dal 2002 al 2007 (ultimo anno disponibile).

L'effetto del case-mix è stato analizzato utilizzando un modello di regressione di Poisson, secondo l'approccio proposto da Dickman [6], con la sopravvivenza relativa come variabile di outcome e come variabili predittive *il periodo di follow-up, la classe d'età, l'anno di diagnosi, lo stadio alla presentazione, e l'area di riferimento.*

## *Risultati*

### Descrizione campione

Il campione è costituito da 1221 casi incidenti di tumore della mammella di cui **984** tumori invasivi, **228** tumori in situ e **9** ignoti. Tra i tumori in situ sono presenti **9** casi di morte sopraggiunta durante il periodo di follow-up (**3** casi per tumore della mammella, **5** casi per altra causa, **1** caso per causa ancora sconosciuta (recupero cause di decesso attualmente in corso)).

Secondo le risultanze del linkage con l'anagrafe assistiti, il campione è risultato composto da 1094 donne residenti ed in vita, 11 emigrate e **116 decedute**. Attraverso il follow-up attivo sono emersi ulteriori **10** casi di decesso tra donne definite ancora in vita sui database anagrafici.

Le frequenze dei casi rispetto alle caratteristiche in studio sono riportate nella **TABELLA 1**.

### Efficienza Follow-Up

I casi presi realmente in esame sono **1221** anziché 1223, dal momento che, attraverso il link con l'anagrafica, due donne non sono state reperite in anagrafe e, quindi, considerate perse al follow-up. Il file anagrafico degli assistiti non contiene falsi positivi (casi segnalati come deceduti ma in realtà in vita), mentre presenta una più bassa, ma ancora alta, sensibilità (casi non segnalati come deceduti) che raggiunge il 92%.

Attualmente sono ancora in via di definizione le cause di decesso di 42 pazienti, tramite le usuali procedure del RTP.

### Mortalità

I tassi standardizzati riportati nella **TABELLA 2** sono calcolati facendo riferimento alla popolazione italiana del 1981 e gli SMR rispetto alla media regionale. I dati in possesso del Registro Tumori del Piemonte per il calcolo dei suddetti tassi si riferiscono agli anni 2003 e 2006. Entrambi gli indicatori standardizzati per età indicano un rischio di decesso inferiore nell'area metropolitana torinese, se pur non statisticamente significativo.

### Incidenza

La frazione di campionamento individuata per i tumori invasivi dal confronto con i dati osservati dal RTP per Torino è stata di circa il **30%** della vera incidenza osservata. Mentre per i casi in situ è risultata leggermente superiore con un valore di circa il **60%**. Il numero di casi campionati per classi d'età ed area, utilizzati per la stima d'incidenza è presentato in **TABELLA 3**. I tassi età specifici stimati sulla base del campione e sulla frazione di campionamento sono presentati in **TABELLA 4**. E' stato poi calcolato il Rapporto Standardizzato di Incidenza (SIR) in base ai tassi corretti per frazione di campionamento (**TABELLA 5**). Le aree con la più alta incidenza di casi invasivi, rispetto alla media piemontese sono risultate l'area metropolitana di Torino (Gr\_TO: Torino città e Carmagnola, Moncalieri Chieri) e l'area Nord Ovest (NWest: Pinerolo, Collegno, Susa, Ivrea, Chivasso, Settimo). Per i casi in situ preponderante è invece l'area metropolitana torinese dove da più anni è attivo il programma di screening.

### Analisi sopravvivenza ( a quattro anni)

E' presentata nella **TABELLA 6** la sopravvivenza relativa a quattro anni per area e per classi di età (50-59; 60+) delle pazienti con tumore invasivo della mammella. Per un più rapido confronto sono stati elaborati i **GRAFICI 1 e 2** che riportano la sopravvivenza relativa per aerea con gli intervalli di confidenza al 95% della stima. Come si può bene vedere nei grafici, già da questa semplice analisi univariata, cioè non controllata per fattori che possono influenzare il case-mix, a parte l'età alla diagnosi, non si evidenziano differenze significative della sopravvivenza, pur esistendo delle differenze se pur non di rilevanza clinica.

Inoltre è stato costruito il modello di regressione di Poisson introducendo le variabili 'follow-up', 'età alla diagnosi', 'anno diagnosi', 'stadio alla presentazione' ed 'area di riferimento'. I casi di cui non si è recuperato lo stadio sono stati esclusi (23 casi). Solo lo stadio alla presentazione è risultato significativo, mentre, confermando l'analisi univariata, non sono emerse differenze significative fra le aree considerate. La **TABELLA 7** riporta i parametri stimati dal suddetto modello. Infine il **GRAFICO 3** riporta l'andamento della sopravvivenza relativa per stadio rispetto alla durata del follow-up.

**TABELLA 1 - Frequenze dei casi rispetto alle caratteristiche in studio**

Variabile	N° casi
<b>ANNO DIAGNOSI</b>	
2002	608
2004	613
<b>Totale</b>	<b>1221</b>
<b>STATUS (stato in vita)</b>	
0='Alive'	1095
1='Dead: Breast cancer'	66
2='Dead: other'	60
<b>Totale</b>	<b>1221</b>
<b>STADIO ALLA PRESENTAZIONE (Pt)</b>	
1='1mic', '1', '1A', '1B'	243
2='1C'	278
3='2'	383
4='3', '4', '4', '4B', '4C', '4D'	66
IS='IS'	228
Stadio sconosciuto	23
<b>Totale</b>	<b>1221</b>
<b>CLASSI D'ETA'</b>	
50-54	260
55-59	260
60-64	340
65-69	321
70+	40
<b>Totale</b>	<b>1221</b>
<b>AREA DI RIFERIMENTO</b>	
North: VC, BI, NO, VCO	191
Nwest: TO3 (Pinerolo, Collegno, Susa) e TO4 (Ivrea, Chivasso, Settimo)	329
South: AL, AT, CN1, CN2	281
Gr_TO: TO1, TO2 e TO5 (Carmagnola, Moncalieri, Chieri)	420
<b>Totale</b>	<b>1221</b>

**TABELLA 2 - Mortalità: tassi standardizzati Italia 1981 e Rapporti Standardizzati di Mortalità rispetto al totale del Piemonte (2003 e 2006) - Registro Tumori Piemonte**

AREA DI RIFERIMENTO	Gr_TO	North	NWest	South	Piemonte
<b>ITA81</b>	30.0	33.5	31.3	32.6	<b>31.6</b>
<b>SMR</b>	94.8	105.2	103.0	101.8	<b>100</b>

TABELLA 3. Numero casi campionati per età ed area di riferimento.

Casi invasivi (2002 e 2004)						
ASL	Turin	Gr_TO	North	NWest	South	Piemonte
50-54	49	63	38	61	61	223
55-59	52	69	27	63	51	210
60-64	68	92	55	84	63	294
65-69	65	81	45	75	56	257
<b>Totale</b>	<b>234</b>	<b>305</b>	<b>165</b>	<b>283</b>	<b>231</b>	<b>984</b>
Casi in situ (2002 e 2004)						
ASL	Turin	Gr_TO	North	NWest	South	Piemonte
50-54	29	2	3	14	16	35
55-59	17	21	9	15	7	52
60-64	27	35	8	8	7	58
65-69	16	25	4	8	17	54
<b>Totale</b>	<b>89</b>	<b>83</b>	<b>24</b>	<b>45</b>	<b>47</b>	<b>199</b>

TABELLA 4 – Tassi d'incidenza corretti per frazione di campionamento per età ed area di riferimento per 100000

Casi INVASIVI		AREA DI RIFERIMENTO				
Età	Frazione di Campionamento %	Gr_TO	North	NWest	South	Piemonte
		Tassi corretti	Tassi corretti	Tassi corretti	Tassi corretti	Tassi corretti
50-54	32.0	245.9	207.7	254.9	241.9	239.6
55-59	33.7	240.9	140.5	248.8	189.8	209.9
60-64	33.9	330	293.2	355.7	240.1	304.7
65-69	30.9	312.9	252.7	364	227.8	289.2
Casi IN SITU		AREA DI RIFERIMENTO				
Età	Frazione di Campionamento %	Gr_TO	North	NWest	South	Piemonte
		Tassi corretti	Tassi corretti	Tassi corretti	Tassi corretti	Tassi corretti
50-54	61.5	4.1	8.5	30.4	33	19.6
55-59	57.7	42.9	27.4	34.6	15.2	30.4
60-64	71.3	59.7	20.3	16.1	12.7	28.6
65-69	54.3	54.9	12.8	22.1	39.3	34.6

TABELLA 5 – Rapporto standardizzato d'incidenza per aree di riferimento (SIR)

AREA DI RIFERIMENTO	Gr_TO	North	NWest	South
Casi invasivi	108.3	85.6	117.0	86.3
Casi in situ	143.5	60.8	92.9	88.8

TABELLA 6 – Sopravvivenza relativa a 4 anni per età ed area di riferimento (%)

50-59

AREA DI RIFERIMENTO	Sopravvivenza relativa	Lower 95% CL	Upper 95% CL
Gr_TO	<b>95.4</b>	90.3	98.2
Nwest	<b>96.4</b>	91.3	98.9
North	<b>95.5</b>	86.9	99.2
South	<b>93.0</b>	86.4	96.8

60+

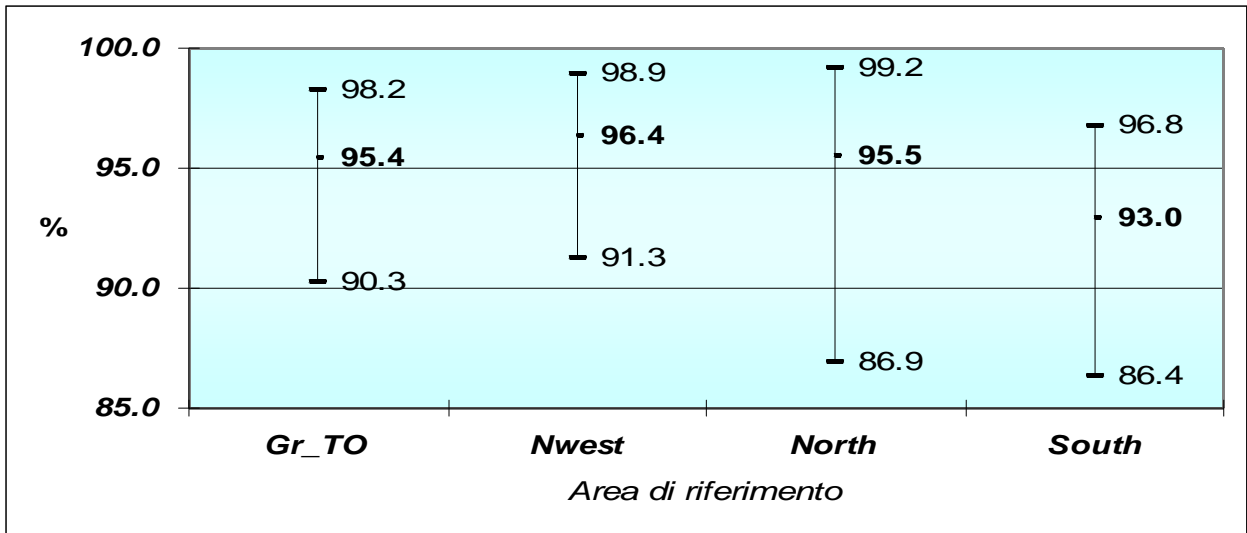
AREA DI RIFERIMENTO	Sopravvivenza relativa	Lower 95% CL	Upper 95% CL
Gr_TO	<b>94.3</b>	89.2	97.6
Nwest	<b>98.7</b>	94.0	1.0
North	<b>91.0</b>	82.9	96.2
South	<b>96.5</b>	90.5	99.8

TABELLA 7 – Modello di regressione di Poisson - stime parametri e RER [ $\exp(\beta)$ ]

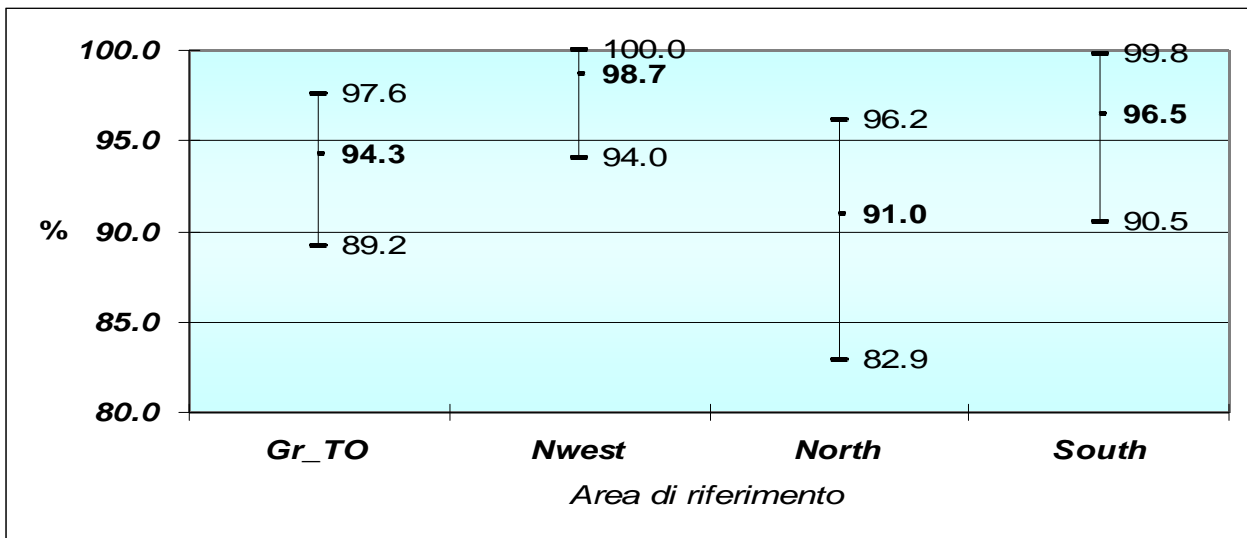
Variabili predittive: follow-up, anno diagnosi, età alla diagnosi, stato alla presentazione, area di riferimento.

Parameter	Level	Estimat	Pr > ChiSq	RER	95% CI	95% CI
<b>Intercetta</b>		-6.454	<.0001	0.002	0.000	0.010
<b>Follow-up</b>	2	0.548	0.203	1.729	0.743	4.021
	3	0.810	0.052	2.248	0.994	5.083
	4	-0.658	0.476	0.518	0.085	3.166
	5	0.439	0.432	1.551	0.519	4.637
	1	0.000	.	.	.	.
<b>Anno diagnosi</b>	2004	-0.277	0.391	0.758	0.402	1.427
	2002	0.000	.	.	.	.
<b>Età alla diagnosi</b>	60+	0.011	0.970	1.011	0.562	1.819
	50-59	0.000	.	.	.	.
<b>Stadio alla presentazione</b>	2	<b>2.586</b>	<b>0.004</b>	<b>3.283</b>	<b>2.291</b>	<b>77.022</b>
	3+	<b>3.863</b>	<b>&lt;.0001</b>	<b>7.61</b>	<b>8.165</b>	<b>277.610</b>
	1	<b>0.000</b>	.	.	.	.
<b>Area di riferimento</b>	North	0.048	0.910	1.049	0.459	2.394
	NWest	-0.223	0.593	0.800	0.352	1.815
	South	-0.040	0.921	0.961	0.436	2.117
	Gr_TO	0.000	.	.	.	.

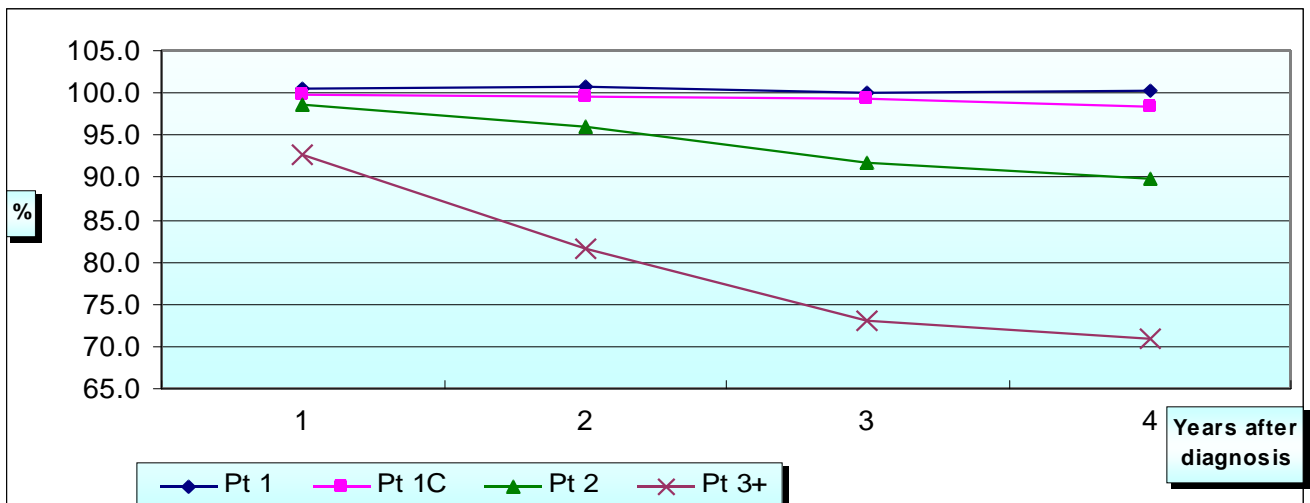
**GRAFICO 1** – Sopravvivenza relativa a 4 anni per area di riferimento ed età (%) - (età=50-59) - 95% CI



**GRAFICO 2** – Sopravvivenza relativa a 4 anni per area di riferimento ed età (%) - (età=60+) - 95% CI



**GRAFICO 3** – Trend sopravvivenza relativa a 4 anni per stadio alla presentazione [ tutte le età e tutte le aree ] (%)



## *Discussione e conclusioni*

Allo scopo di verificare eventuali differenze di trattamento in Piemonte è stato eseguito lo studio di sopravvivenza sul campione selezionato nell'ambito dello studio S. Paolo, il quale contiene casi di tumore della mammella diagnosticati nei primi semestri degli anni 2002 e 2004.

Per eseguire il follow-up sono state effettuate efficaci procedure di linkage con l'anagrafica delle assistite ed i file di mortalità in possesso del Registro Tumori Piemonte. In tal modo, sono state ottenute le informazioni riguardanti lo stato in vita per un gran numero di donne. In ultimo, solo per i casi non linkati con i database in possesso, è stata inviata la richiesta dello stato in vita ai comuni dell'ultima residenza dei soggetti in esame. Questa fase della ricerca, legata ai tempi di risposta dei comuni è stata la più lunga e problematica.

Dopo una prima analisi descrittiva e ricodifica dei dati, è stato eseguito lo studio della sopravvivenza dal quale si evince che non risultano differenze significative sul territorio, analisi confermata anche tenendo conto del case-mix. L'unico fattore significativo risulta essere, come prevedibile, lo stadio alla presentazione.

Il principale limite dello studio riguarda la durata osservabile del follow-up. A causa dell'attuale mancanza di disponibilità dell'anagrafica dell'anno 2009, soprattutto per i casi diagnosticati nel 2004, per il momento, il periodo di osservazione del campione non è sufficientemente lungo. Potrebbe, quindi, essere mancato il tempo necessario per lo sviluppo di eventuali differenze di sopravvivenza tra le aree studiate.

Inoltre, mentre la frazione di campionamento fra il 30% (casi invasivi) ed 60% (casi in situ) non è pregiudizievole per le stime d'incidenza, risulta fonte di possibili distorsioni per quanto riguarda la sopravvivenza con una differenziale probabilità di essere inclusi nel campione per i soggetti a migliore prognosi.

Infine, alcune variabili che sarebbero potute essere incluse come controllo per il case-mix sono risultate inutilizzabili a causa dell'elevato numero di casi con valori missing. Al contrario, lo stadio alla presentazione manca di compilazione per una percentuale trascurabile (mancano informazioni per 23 casi).

Il metodo, in linea generale, è risultato buono, anche se ancora lento per i problemi inerenti alle procedure di follow-up. Può essere considerato, comunque, uno strumento sufficientemente in grado di raggiungere gli obiettivi prefissati in questo contesto.

Tra le indicazioni per il futuro, infatti, si prende in considerazione la possibilità di procedere con un secondo round di follow-up sulla stessa coorte in modo da ovviare alle mancanze incontrate in questa sede. Si tratta, quindi, di completare la ricerca delle informazioni facendo in modo che il follow-up, in particolare per le diagnosi del 2004, possa raggiungere la durata di almeno 5 o 6 anni.

## ***Bibliografia***

1. Proposta di progetto d'analisi della sopravvivenza dei pazienti con tumore in Piemonte, a cura di Stefano Rosso – CPO, Registro Tumori Piemonte (*documento interno*).
2. Protocollo Bando San Paolo Oncologia 2001 Rete Oncologica Piemontese e CPO-Piemonte Progetto di ricerca - intervento triennale - la qualità in oncologia Coordinatori: Paolo Vineis (responsabile), Gianni Ciccone, Antonio Ponti. (*documento interno*).
3. Compliance with clinical guidelines for breast cancer diagnosis and treatment: a population based study on quality of care indicators in Italy - Antonio Ponti, Carlotta Sacerdote. (*to be submitted*).
4. Ederer F, Heise H: *Instructions to IBM 650 programmers in processing survival computations*. Methodological Note No. 10 Bethesda, Maryland: End results Evaluation Section, National Cancer Institute, 1959
5. Sito ISTAT: <http://demo.istat.it/unitav/download.html>
6. Dickman PW, Adami HO. Interpreting trends in cancer patient survival. *Journal of Internal Medicine* 2006;260:103-117.