

LA SOPRAVVIVENZA  
ONCOLOGICA IN ITALIA  
CANCER SURVIVAL IN ITALY

# CAPITOLO 1



## Capitolo 1

# La sopravvivenza oncologica in Italia Cancer survival in Italy

### Commento ai dati di sopravvivenza

L'analisi della sopravvivenza dei pazienti oncologici, basata su dati di popolazione, ha l'obiettivo di valutare complessivamente la tempestività, la qualità e l'equità dei servizi offerti dal servizio sanitario nazionale in campo oncologico.

Il capitolo introduttivo di questa monografia propone una sintesi ragionata dei risultati principali raggruppati per localizzazione anatomica, analizza e discute le eterogeneità spaziali e temporali alla luce dei miglioramenti sia nella diagnosi sia nel trattamento dei tumori; ulteriori considerazioni sono sviluppate nella sezione dedicata alle sedi tumorali soggette a interventi di screening e nelle conclusioni generali. La sopravvivenza relativa a 5 anni dei casi diagnosticati tra il 2000 e il 2004 per sede neoplastica è riepilogata in tabella 1.

### Sopravvivenza complessiva per tumori maligni

In Italia la sopravvivenza relativa standardizzata a 5 anni dalla diagnosi per tutte le sedi neoplastiche, escluse la vescica e la cute, è pari al 49% nel sesso maschile e al 60% nel sesso femminile (tabella 2). Questo dato è tutt'altro che omogeneo, anche se esaminato in relazione alle poche variabili considerate in questa monografia. Poiché la sopravvivenza complessiva viene calcolata come media ponderata delle diverse sedi (utilizzando i pesi descritti nella tabella 6 del capitolo «Materiali e metodi», p. 162), le eventuali differenze per area geografica, periodo e classe d'età non dipendono dalla composizione per sedi, ma dalla sopravvivenza raggiunta per ogni sede specifica. In altri termini, se la sopravvivenza complessiva risulta più elevata nel Centro-Nord rispetto al Sud, questa differenza, grazie alla standardizzazione per tipo di tumore, non può essere spiegata da una minore frequenza di casi con tumori localizzati in sedi a prognosi peggiore o, viceversa, da una maggiore frequenza di sedi a elevata sopravvivenza.

L'analisi del trend temporale nei registri storici mostra che la sopravvivenza aumenta negli anni; infatti dal 1990 al 2007 la probabilità di sopravvivere a 5 anni è aumentata del 14% circa negli uomini e del 9% circa nelle donne e questo aumento rimane inalterato a 10 e 15 anni dalla diagnosi (tabella 3). Nelle aree del Centro-Nord la sopravvivenza è sostanzialmente omogenea; questo dato si riscontra per la quasi totalità delle sedi tumorali indicando una sostanziale equivalenza

### Critical appraisal of survival data

*The main objective in population-based cancer survival analysis is to evaluate timeliness, quality, and equity in cancer care assessment as a whole.*

*In the first chapter of this monograph we propose a critical summary (by cancer site or group of cancers) presenting the main results, analyzing and discussing spatial and temporal heterogeneity, in the light of improvements in both diagnosis and treatment; we then offer a few considerations in the section on cancer sites subject to screening and in the conclusions.*

*Five-year relative survival between 2000 and 2004 by cancer site is summarized in Table 1.*

### All cancer survival

*Five-year age-standardized relative survival in Italy is 49% among men and 60% among women, if we consider all cancer sites but non melanoma skin cancer and bladder (Table 2).*

*This figure is far from homogeneous, even if we stratify the analysis by the few variables considered in this report.*

*Since overall survival is calculated as a weighted-average of cancer site estimates (using the weights described in Table 6 of the chapter on methodology, p. 162), any differences related to geographical area, period, and age do not depend on different cancer site composition, but are due instead to different survival values. In other words, we cannot explain the higher survival in the Centre-North by a lower frequency of poor prognosis cases in the South, or, conversely, by a higher frequency of good prognosis cases in the Centre-North.*

*Temporal trend analysis (based on historical cancer registries only) shows that survival of cancer patients has increased over time: from 1990-1992 to 2005-2007 the probability of surviving 5 years after diagnosis increased by 14% among men and 9% among women; the increase was the same for 10- and 15-year survival (Table 3). Survival in the central and northern areas is substantially homogeneous; the figure is almost the same for all cancer sites, pointing to equivalence not only in treatment but also in intervention strategies (e.g., introduction of screening interventions); in southern areas cancer survival is about 4 percentage points lower compared to the survival rate for the entire cancer registry pool.*

*Gender-specific analysis shows that 5-year survival among men*

non solo dei trattamenti, ma anche delle strategie di intervento per le diverse sedi (per esempio introduzione di interventi di screening); al Sud, invece, risulta inferiore di circa 4 punti percentuali rispetto alla media dei registri.

L'analisi specifica per genere mostra che circa 11 punti dividono gli uomini dalle donne in termini di probabilità di sopravvivere a 5 anni; in questo caso ha un ruolo la diversa distribuzione delle sedi. Nel sesso maschile, per esempio, il cancro del polmone è più frequente e, dato che la sopravvivenza per tale tumore è bassa, nel calcolo della sopravvivenza complessiva tra i maschi vi sarà una quota maggiore di casi con cattiva prognosi.

Tra uomini e donne ci sono differenze di sopravvivenza

- per l'andamento temporale: nei registri con lungo periodo di osservazione la sopravvivenza presenta un aumento più marcato nel sesso maschile che in quello femminile;

- per età: apparentemente si ha una graduale riduzione della sopravvivenza relativa in rapporto all'età; ciò in realtà è il risultato di un andamento diverso nei due generi. Nelle donne la sopravvivenza, inizialmente elevata, si riduce notevolmente con l'aumentare dell'età. Nel sesso maschile la sopravvivenza crolla di quasi 20 punti percentuali passando dalla classe più giovane (15-44 anni) a quella di 45-54 anni; quindi rimane quasi costante fino ai 75 anni. All'età avanzata (>64 anni) si associa un'attenuazione delle differenze per sesso, mentre solo l'età estrema (>74) annulla le differenze di genere (per approfondimenti si rimanda al capitolo «La sopravvivenza nei pazienti oncologici anziani», p. 50).

Per l'interpretazione del dato complessivo della sopravvivenza è utile considerare alcuni raggruppamenti di sedi e singolarmente alcuni tumori maligni.

### Sopravvivenza per tumori a elevata letalità

Definiamo tumori a elevata letalità il gruppo di sedi con sopravvivenza relativa standardizzata a 5 anni inferiore al 20%. Di questo gruppo fanno parte le neoplasie di polmone, fegato, esofago, pancreas, vie biliari, il mesotelioma maligno e i tumori maligni dell'encefalo. Tali neoplasie sono accomunate dalla frequente diagnosi tardiva (legata all'insorgere di sintomi quando la malattia è già in fase avanzata), spesso da una maggiore aggressività biologica, dalla limitata efficacia dei trattamenti e dall'assenza di interventi di screening; ai bassi valori di sopravvivenza possono contribuire inoltre diagnosi errate, rese più probabili dall'accertamento diagnostico limitato che si associa agli stadi avanzati. Alcune sedi sono localizzazioni preferenziali di metastasi (fegato, polmone e sistema nervoso centrale) e altre presentano comunque problemi di diagnosi differenziale (pancreas/vie biliari, esofago/stomaco). Caratteristica comune a questi tumori è la caduta della curva di sopravvivenza già a un anno dalla diagnosi con valori per lo più inferiori al 30%. A 5 anni dalla diagnosi la sopravvivenza relativa per questo insieme di tumori maligni è di poco superiore al 10%.

La variabilità geografica è ridotta ed è quasi nulla nel caso del cancro del pancreas. Il Sud presenta valori di sopravvi-

*is about 11 percentage points lower than among women; cancer site distribution plays an important role in this, as lung cancer is more frequent in men than women, and therefore since lung cancer survival is poor, all cancer survival is lower among men.*

*There are differences in survival between men and women:*

- *with respect to temporal trend analysis, male survival is increasing faster than female survival.*

- *with respect to age, there is a gradual decrease in relative survival as age progresses; this figure follows different trends among males and females. Among women survival is higher in the younger age groups; it decreases with rising intensity as age progresses. Among men survival drops by almost 20 percentage points from the younger group (15-44 years) to the 45 to 54 year-old age group, then remains almost constant up to 75 years. In the older age group (>64 years) we observe a reduction in gender differences. In the extreme age group (>74 years) gender differences disappear. (For further reading on this topic, see the chapter on survival in the elderly, p. 50). To understand and interpret the data, it is useful to consider overall survival stratified by certain cancer sites or groups of cancer.*

### Survival for poor prognosis cancer

*We defined "poor prognosis cancer" as a group of cancer sites with a 5-year age-standardized relative survival lower than 20%. Lung, liver, oesophagus, pancreas, biliary tract, mesothelioma and brain cancer are included in this group.*

*Late diagnosis (related to the absence of symptoms until the disease is in an advanced stage), high biological aggressiveness, poor treatment effectiveness, and absence of screening interventions are frequent for poor prognosis cancer.*

*Low survival values may also be due to mis-diagnosis, likely because of limited diagnostic confirmation in the advanced stages. Metastases are frequent in some of these organs (liver, lung, and central nervous system); other cancer sites present problems with differential diagnosis (pancreas/biliary tract, oesophagus/stomach). A fall in the survival curve one year after diagnosis is a common feature for these tumours. One-year relative survival is often lower than 30%, 5-year relative survival is just over 10%.*

*Geographical variability is limited. Differences between areas are almost null for pancreas cancer and to a certain extent liver cancer. Survival in the South for the other types of cancer is slightly lower compared with other Italian areas, except for oesophagus cancer survival, for which differences are more pronounced.*

*There was an improvement in liver cancer survival from the period 1990-1992 to the period 2005-2007: 5-year age-standardized relative survival increased by about 10% among men and 6% among women. However, the increase in 5-year survival is probably due to a delay in mortality rather than a real cure, since 10-year survival and 15-year survival remain very low.*

*Improvements in liver cancer prognosis are described in the literature<sup>1</sup> and they could be due to a combination of (a) diagnostic anticipation, (b) better control of disease progression, and (c) better control of liver damage from viruses thanks to drug treatment,<sup>2</sup> along with better identification of metastatic*

venza lievemente inferiori al resto d'Italia, se si eccettua il pancreas. La differenza è, al contrario, più marcata per il cancro dell'esofago.

I tumori del **fegato** mostrano, tra il 1990 e il 2007, un trend in miglioramento, con un aumento della sopravvivenza standardizzata a 5 anni di circa 10 punti per gli uomini e 6 per le donne. L'incremento di sopravvivenza sembra tuttavia tradursi in una posticipazione dei decessi, ma non in un'effettiva guarigione, in quanto i valori a 10 e 15 anni rimangono assai bassi. Il miglioramento della prognosi per il tumore del fegato è descritto in letteratura<sup>1</sup> e potrebbe derivare da una combinazione di anticipazione diagnostica, miglior controllo della progressione della malattia e del danno epatico procurato da virus mediante il trattamento farmacologico,<sup>2</sup> unitamente a una migliore identificazione delle forme secondarie da parte dei registri tumori.

I tumori del **pancreas**, con il mesotelioma pleurico, sono le neoplasie che meglio identificano la dizione *a cattiva prognosi*, poiché non presentano, anche nell'analisi di lungo periodo, alcuna variazione temporale della sopravvivenza a 5 anni, con modeste variazioni geografiche.

I tumori delle **vie biliari** mostrano anch'essi un trend temporale di incremento della sopravvivenza relativa. Non esistono evidenti differenze per genere e per area geografica, mentre ci sono evidenti differenze importanti della sopravvivenza per classe di età. Il miglioramento della sopravvivenza è meno marcato nelle donne (con sopravvivenza più bassa degli uomini).

Le neoplasie maligne dell'**esofago** continuano ad avere una cattiva prognosi e tuttavia si osserva un certo miglioramento della sopravvivenza. Questo andamento potrebbe, in parte, essere messo in relazione con variazioni della localizzazione e del tipo istologico, cioè con una maggior rilevanza degli adenocarcinomi del terzo inferiore. Molto più che dalla localizzazione e dal tipo istologico, la sopravvivenza per cancro dell'esofago dipende dallo stadio alla diagnosi.<sup>3,4</sup> Un'anticipazione dello stadio alla diagnosi potrebbe essere alla base del miglioramento osservato e posta in relazione alla sorveglianza più stretta di lesioni preneoplastiche come l'esofago di Barrett.<sup>5,6</sup> Per questo tumore si osserva una differenza della sopravvivenza tra le aree del Centro-Nord (molto omogenee) e il Sud.

Per i tumori del **polmone**, considerata la limitata efficacia dei trattamenti disponibili, non si osserva un miglioramento sensibile della sopravvivenza, e ciò in accordo con quanto descritto in letteratura.<sup>7</sup> I confronti per area geografica evidenziano variazioni della sopravvivenza; è presente inoltre una modificazione d'effetto per genere con un vantaggio più evidente per le donne giovani. La migliore sopravvivenza nel sesso femminile potrebbe trovare spiegazione nella maggiore frequenza nelle donne del tipo morfologico adenocarcinoma.<sup>8</sup>

I tumori del **sistema nervoso centrale** sono anch'essi caratterizzati da una bassa sopravvivenza relativa a 5 anni e da uno scarso miglioramento nel tempo. Drammatico per questa sede neoplastica l'effetto dell'età, caratterizzato da una caduta precoce e importante delle probabilità di sopravvivenza a 5 anni.

Cancer site	Relative Survival %		
	M	F	M&F
Head and neck	56	56	56
Salivary glands	56	65	60
Oesophagus	11	12	11
Stomach	28	31	29
Small intestine	48	49	49
Colon	58	58	58
Rectum	56	56	56
Colon rectum	58	57	58
Liver	15	12	14
Biliary tract	14	12	13
Pancreas	5	6	5
Larynx	70	68	70
Lung	12	16	13
Bone	52	58	55
Skin melanoma	81	88	85
Mesothelioma	7	8	7
Kaposi sarcoma	83	91	85
Soft tissue	61	61	61
Breast		87	
Cervix uteri		67	
Corpus uteri		78	
Ovary		41	
Prostate	88		
Testis	95		
Kidney	68	68	68
Urinary tract	59	52	57
Urinary bladder	77	72	76
Choroid melanoma	78	84	81
Brain and central nervous system	16	18	17
Thyroid	90	95	94
Hodgkin lymphoma	82	85	84
Non Hodgkin lymphoma	61	60	60
Myeloma	43	41	42
Acute lymphatic leukaemia	24	28	26
Chronic lymphatic leukaemia	69	68	69
Acute myeloid leukaemia	15	18	17
Chronic myeloid leukaemia	47	52	49
All leukaemias	45	42	43
All but skin, non melanoma	52	61	56
All but bladder and skin, non melanoma	50	60	55

**Table 1.** 5-year crude relative survival (%) (Ederer II method) by gender and site. 2000-2004.

*forms in cancer registration.*

*Pancreas cancer, just like pleural mesothelioma, is a typical poor prognosis tumour because 5-year survival does not vary over time, there are merely small geographical-related differences.*

*Age-standardized relative survival for biliary tract cancer, as for liver cancer, has increased over time. No significant differences between genders or geographical areas are present, while there are important differences between age groups. Survival improvements are smaller among women (with lower survival than in men).*

*Oesophagus cancer still has a poor prognosis; however, we do observe small improvements in survival. This trend could be connected both with changes in histological type and changes*

Cancer site	Relative Survival % (CI 95%)				
	North-West	North-East	Centre	South	Pool
Head and neck	56 (54-57)	54 (53-55)	57 (55-60)	55 (53-58)	55 (54-56)
Salivary glands	58 (52-64)	59 (53-64)	66 (58-73)	53 (44-61)	59 (55-62)
Oesophagus	12 (10-14)	13 (11-14)	11 (7-15)	7 (4-10)	12 (11-13)
Stomach	33 (31-34)	33 (32-34)	33 (31-34)	29 (27-31)	32 (32-33)
Small intestine	50 (45-55)	52 (47-55)	53 (45-60)	40 (33-48)	50 (47-52)
Colon	59 (58-60)	61 (60-61)	61 (59-62)	57 (55-58)	60 (59-60)
Rectum	57 (55-58)	59 (57-60)	58 (56-59)	54 (52-56)	57 (57-58)
Colon rectum	58 (58-59)	60 (59-61)	60 (59-61)	56 (54-57)	59 (59-59)
Liver	17 (16-19)	15 (14-16)	15 (13-17)	14 (13-16)	15 (15-16)
Biliary tract	17 (15-20)	17 (15-19)	16 (13-20)	14 (12-17)	17 (15-18)
Pancreas	8 (7-9)	7 (6-7)	7 (6-9)	7 (5-8)	7 (7-8)
Larynx	70 (67-72)	69 (66-71)	69 (66-73)	67 (63-71)	69 (68-70)
Lung	14 (13-15)	15 (14-15)	15 (14-16)	12 (11-13)	14 (14-14)
Bone	49 (42-56)	55 (49-61)	59 (50-67)	57 (48-64)	55 (51-58)
Skin melanoma	87 (85-88)	86 (84-87)	85 (83-86)	77 (74-80)	85 (84-86)
Mesothelioma	7 (5-9)	8 (6-10)	11 (6-17)	13 (9-19)	8 (7-9)
Kaposi sarcoma	84 (79-89)	90 (83-95)	89 (67-97)	86 (75-92)	87 (83-90)
Soft tissue	65 (61-68)	64 (61-67)	61 (56-66)	65 (59-70)	64 (62-66)
Breast	87 (86-87)	85 (85-86)	86 (85-87)	81 (80-83)	85 (85-85)
Cervix uteri	67 (65-70)	67 (65-70)	70 (66-73)	65 (61-69)	68 (66-69)
Corpus uteri	78 (76-79)	76 (75-78)	76 (73-78)	71 (69-74)	76 (75-77)
Ovary	38 (36-40)	37 (36-39)	41 (38-44)	35 (32-38)	38 (37-39)
Prostate	91 (90-91)	89 (88-89)	85 (84-87)	78 (76-80)	88 (88-89)
Testis	89 (84-93)	89 (84-92)	96 (71-100)	90 (69-97)	91 (88-93)
Kidney	66 (65-68)	69 (68-71)	69 (67-71)	61 (58-64)	68 (67-68)
Urinary tract	60 (56-64)	60 (56-63)	63 (56-69)	59 (51-66)	60 (58-62)
Urinary bladder	78 (77-79)	78 (77-79)	78 (76-79)	77 (75-78)	78 (77-79)
Choroid melanoma	90 (66-97)	79 (64-88)	83 (64-93)	70 (43-86)	81 (72-87)
Brain and central nervous system	24 (22-26)	21 (20-23)	27 (24-30)	24 (22-27)	24 (23-25)
Thyroid	91 (89-92)	92 (90-93)	89 (86-91)	86 (83-88)	90 (89-91)
Hodgkin lymphoma	81 (78-84)	84 (82-86)	80 (76-84)	85 (80-88)	83 (81-84)
Non Hodgkin lymphoma	59 (58-61)	62 (61-63)	58 (56-60)	53 (51-55)	60 (59-60)
Myeloma	43 (41-46)	48 (46-50)	48 (45-52)	46 (42-49)	46 (45-48)
Acute lymphatic leukaemia	29 (21-37)	29 (23-35)	37 (24-50)	34 (26-41)	31 (27-35)
Chronic lymphatic leukaemia	76 (73-78)	72 (69-74)	71 (66-75)	70 (66-74)	72 (71-74)
Acute myeloid leukaemia	16 (14-18)	14 (13-16)	15 (12-18)	19 (16-22)	15 (14-17)
Chronic myeloid leukaemia	50 (45-54)	49 (45-53)	52 (45-58)	48 (41-54)	49 (47-52)
All leukaemias	47 (45-48)	45 (43-46)	43 (40-45)	46 (43-48)	45 (44-46)
All but skin, non melanoma (M)*	52 (52-53)	52 (52-53)	51 (51-52)	49 (48-49)	52 (52-52)
All but skin, non melanoma (F)*	61 (60-61)	61 (61-61)	61 (61-62)	57 (56-57)	60 (60-61)
All but bladder and skin, non melanoma (M)*	49 (49-50)	49 (49-50)	48 (48-49)	45 (45-46)	49 (49-49)
All but bladder and skin, non melanoma (F)*	60 (60-61)	60 (60-61)	61 (60-61)	56 (56-57)	60 (60-60)

Table 2. 5-year age-standardized relative survival (%) (Ederer II method), by site and macroarea. 2000-2004; \*Case-mix adjusted.

### Sopravvivenza per tumori soggetti ad attività di screening

Gli screening oncologici hanno acquistato importanza crescente come strumento di controllo dei tumori maligni di numerose sedi. Leggere il fenomeno mediante l'indicatore della sopravvivenza pone delle difficoltà. Lo screening si basa sulla precoce individuazione della malattia rispetto alla diagnosi clinica, quindi per definizione l'attuazione di uno screening comporta un incremento della sopravvivenza. Tuttavia il ragionamento inverso non si applica dato che l'individuazione precoce della malattia non implica necessariamente che l'esito possa essere favorevolmente modificato. Inoltre gli screening individuano prevalentemente lesioni che si sviluppano lentamente, quindi meno aggressive. Se

*in anatomic localization, i.e., greater relevance of adenocarcinomas of the lower third. Oesophagus cancer prognosis, in any case, is more heavily dependent on stage at diagnosis than on histological type or anatomical localization.<sup>3,4</sup> Diagnosis in earlier stages could be the cause for observed improvement in survival and could be related with stricter surveillance of pre-neoplastic lesions in Barrett's oesophagus.<sup>5,6</sup> Survival differences can be observed between the homogeneous central-northern areas and the South. Because of the low effectiveness in available treatment for lung cancer, we do not see significant improvement in survival, confirming the data in the literature.<sup>7</sup> Geographical comparisons show no changes in survival, while there is a gender effect modification, with an advantage for young women. Better survival among women could be ex-*

il tempo di progressione di un tumore maligno o di un suo precursore è maggiore rispetto alla durata della vita di un individuo, la diagnosi mediante screening costituisce un evento negativo (falsa diagnosi di cancro, trattamenti inutili, effetti indesiderati, consumo di risorse). L'esistenza di serbatoi di lesioni scarsamente progressive è alla base di importanti fenomeni di sovradiagnosi che riguardano i tumori della **prostata**, della  **tiroide**, il **melanoma cutaneo** e, in misura incerta, il cancro della **mammella**. Ovviamente fenomeni di sovradiagnosi distorcono ulteriormente i dati di sopravvivenza oncologica.<sup>9-11</sup> Quindi in presenza di screening possiamo interpretare i valori di sopravvivenza anche in funzione dell'intensità e diffusione dell'intervento e riservare considerazioni sul valore positivo dello screening ai casi in cui esistono sufficienti evidenze di efficacia: tumore della **mammella**, **colon retto** e **cervice uterina**.

### Sedi oggetto di interventi di screening prevalentemente organizzati

Per i casi di tumore della **mammella** diagnosticati nel 2000-2004 la sopravvivenza relativa standardizzata a 5 anni è stata dell'85%, il dato è significativamente inferiore al Sud (81%), mentre è sovrapponibile nelle altre aree. L'analisi del trend evidenzia un aumento della sopravvivenza più contenuto rispetto alle altre sedi oggetto di screening. Ciò trova riscontro nell'assenza di un picco di sopravvivenza marcato nelle classi d'età interessate dallo screening. Lasciando aperti alcuni dubbi sulla rappresentatività dei registri storici o sull'intensità e l'eterogeneità di screening, questi dati confermano indirettamente il basso livello di sovradiagnosi in Italia.<sup>12</sup> Per tumori maligni come il cancro della prostata, per i quali la sovradiagnosi è presente e importante, la diffusione dello screening opportunistico determina incrementi di sopravvivenza ben più marcati.

L'analisi del trend a 10 e 15 anni conferma il permanere di un eccesso di rischio di morte ben oltre i 5 anni, ma anche il mantenimento di un simile trend in aumento della sopravvivenza. L'analisi per classe d'età, condotta nel rispetto delle classi utilizzate nel resto della monografia, tende a celare alcune caratteristiche come la minore sopravvivenza per i casi con età <40 anni, mascherato dai più numerosi casi 40-44 anni, e l'effetto dello screening che nella forma organizzata riguarda la classe d'età 50-69 anni. Notevole, come in altri tumori, il crollo della sopravvivenza nelle donne >74 anni. Caratteristica del tumore della mammella è l'eguaglianza dei valori di sopravvivenza condizionata a 5 anni, dopo 1 e 5 anni di sopravvivenza, su valori molto elevati che possiamo interpretare come lo stabilirsi di un eccesso di rischio di morte assai basso, ma che non scompare nel tempo (tabella 4).

I tumori del **grosso intestino** presentano dati di sopravvivenza piuttosto omogenei per tipo di tumore (colon o retto) e sesso. Le contenute differenze consistono in una sopravvivenza inferiore al Sud, in una sopravvivenza lievemente più elevata per il sesso femminile e per il tumore del colon rispetto al retto. Per il tumore del colon, ma non per quello del retto, si

*plained by a higher frequency of adenocarcinoma in females<sup>8</sup>. Five-year age-standardized relative survival for cancer of the central nervous system is low and improvements over time are small. The effect of age here is dramatic, with an early plunge in relative survival rates.*

### Survival for cancer subject to screening

*In recent years, cancer screening has become more and more important as a tool for cancer control. Many important cancer sites have benefited from diagnostic anticipation. Interpreting screening introduction by the survival indicator may be difficult: cancer screening is based on early detection of disease, therefore screening programme implementation determines, by definition, an increase in survival. However, early detection of disease does not necessarily imply a modification of the outcome. In addition, screening tests mainly identify slowly developing, and thus less aggressive, lesions. If cancer progression time is greater than individual lifespan, diagnosis by screening is a negative event (false diagnosis, unnecessary treatment, side effects, waste of resources).*

*With slowly developing diseases there is over-diagnosis, which may affect prostate cancer, thyroid cancer, melanoma and, in a certain measure, breast cancer. Obviously, over-diagnosis may distort cancer survival.<sup>9-11</sup> So if a screening programme is ongoing we can interpret survival indicators depending on the intensity and spread of the intervention, but we have to restrict considerations on the positive value of the indicator to the disease with evidence of screening effectiveness: breast, colorectal, and cervical cancer.*

### Cancer sites subject to organized screening interventions

*Five-year age-standardized relative survival for breast cancer (cases diagnosed between 2000 and 2004) is 85%. We observe a significantly lower survival in the South (81%), whereas the North and Centre have similar values. Trend analysis shows an increase in survival, which is lower compared to other cancer screening sites. This observation reflects the absence of a pronounced peak of survival in the age group affected by screening. Despite some uncertainties about the representativeness of historical registries and the heterogeneity in screening programme coverage, these data provide indirect confirmation of the low level of over-diagnosis in Italy.<sup>12</sup> Regarding other cancers sites such as prostate cancer, the spreading of opportunistic screening leads to a higher increase in survival.*

*Ten- and 15-year survival trend analyses show an excess risk of death beyond 5 years, but also an increasing trend in survival.*

*Analysis by age groups conducted according with the classes used in this report tends to obscure some features, such as lower survival for cases with less than 40 years of age, masked by the more numerous cases aged 40-44 years. The fall in survival in women aged 75+ years is remarkable, as for other cancer sites. For breast cancer, 5-year conditional survival one*

può osservare che il Nord-Ovest presenta valori di sopravvivenza inferiori rispetto a Nord-Est e Centro. Va evidenziato che i valori di sopravvivenza per i tumori della mammella o del colon retto presentano per il Sud differenze simili e talvolta inferiori rispetto a quelle osservate per altri tumori. Difficile spiegare il quadro in termini di effetto dell'introduzione dello screening (colon retto) e di miglioramenti terapeutici (principalmente retto). L'introduzione dello screening per le neoplasie del grosso intestino in diverse aree italiane si è avuta a partire dai primi anni Duemila e potrebbe avere influito su alcuni valori, per esempio nell'area Nord-Est. In particolare l'effetto di incremento della sopravvivenza dovrebbe essere presente nel primo o nei primi round di screening per la diagnosi di lesioni infiltranti asintomatiche in persone sottoposte al test per la prima volta. Nel sesso femminile, si osservano sopravvivenze lievemente più elevate nelle classi d'età centrali interessate dallo screening. Con lo screening a regime dovrebbe prevalere un effetto di riduzione dell'incidenza legata alla rimozione degli adenomi avanzati.<sup>13</sup>

Per quanto riguarda l'andamento temporale, si osserva uno spiccato incremento delle sopravvivenze sia per tumore del colon sia per quello del retto. Tale incremento di sopravvivenza è maggiore nei periodi di diagnosi iniziali e finali di osservazione dei registri storici e per il tumore del retto nel sesso maschile. La conseguenza delle variazioni osservata è una tendenza a livellarsi della sopravvivenza per sesso e localizzazione anatomica. Il miglioramento della sopravvivenza è in buona misura, sebbene non integralmente, mantenuto a 10 e 15 anni. L'analisi per classe mostra una caduta maggiore in età avanzata per il retto rispetto al colon. La sopravvivenza si riduce a partire dalla classe d'età 65-74, ma in misura più marcata negli ultrasettantacinquenni e risulta assai simile nei due sessi negli anziani (>64 anni).

Per le neoplasie della **cervice uterina**, la sopravvivenza non è un indicatore di importanza paragonabile all'incidenza delle forme invasive e preinvasive. Lo screening citologico tende infatti a ridurre l'incidenza di forme invasive grazie alla diagnosi e al trattamento delle lesioni premaligne. Ne consegue che i dati di sopravvivenza italiani, come degli altri Paesi occidentali, si riferiscono a un numero ridotto di carcinomi infiltranti che originano prevalentemente dalle donne che non si sottopongono allo screening. I valori di sopravvivenza risultano più elevati per i registri del Centro Italia. Questo potrebbe essere legato al passaggio dallo screening opportunistico a quello organizzato per il cosiddetto effetto del round di prevalenza. Infatti, quando una quota di popolazione si sottopone per la prima volta al test di screening, in seguito all'invito nell'ambito dello screening programmato, si osserva un aumento di incidenza di tumori infiltranti per lo più in stadio precoce. Dal punto di vista dell'andamento temporale, si osservano aumenti della sopravvivenza nella parte iniziale e finale del periodo in esame.

L'analisi per età mostra che la sopravvivenza diminuisce progressivamente con riduzioni più marcate per i casi al di fuori dell'età interessata dallo screening.

*year after diagnosis is similar to 5-year conditional survival 5 years after diagnosis; we interpret very high values in conditional survival as the presence of a very low excess risk of death that does not disappear over time (Table 4).*

*Colorectal cancer survival is quite homogeneous by site (colon or rectum) and gender. Small differences concern lower survival in the South, a slightly higher survival among women and a higher survival for colon cancer compared to rectum cancer. For colon cancer, but not for rectum cancer, we observe lower survival in the North-West than in the North-East and Centre. We should note that differences in survival between North and South relative to breast and colorectal cancer are similar (and sometimes lower) than differences relative to other cancer sites. To explain this as an effect of screening introduction (colorectal cancer) and improvement in therapy (mainly rectum) is difficult: screening programmes for colorectal cancer have spread in Italy since the early 2000; screening may have influenced some survival estimates, for example in the North-East. We should see an increase in survival after the first screening round because of diagnosis of asymptomatic infiltrative lesions in subjects undergoing testing for the first time.*

*We observe a slightly higher survival in the age group covered by screening among females. As screening programmes become fully established we should observe a reduction in incidence due to the removal of advanced adenomas.*

*Concerning temporal trend analysis, we can observe a marked increase in survival for both colon and rectal cancer. This increase in survival is more pronounced during the initial and final periods since diagnosis and for rectal cancer among men. Consequence of the observed changes is a tendency toward survival levelling between genders and between sub-sites.<sup>13</sup>*

*Improvements in survival are largely, though not entirely, present after 10 years and after 15 years since diagnosis. The analysis by age group shows a larger fall in the older age class for the rectum than for the colon. Reduction in survival begins in the 65-74 year group, but in the 75+ year group the decrease is more marked. Survival is very similar in both genders in people aged 65+ years old.*

*For cervical cancer survival indicators are not as important as incidence indicators. Incidence of both pre-invasive and invasive forms is important. Cytological screening reduces incidence of invasive carcinoma thanks to diagnosis and treatment of pre-malignant lesions. Italian survival data, like data from other Western countries, show a reduction in infiltrating carcinomas; carcinomas are mainly diagnosed in women who did not undergo screening tests. Survival values are higher in the Centre of Italy. This may be due to the transition from opportunistic screening to organized screening, with a 'prevalence round' effect. As a matter of fact, when part of the population undergoes the first screening test after invitation, there is an increase in the incidence of infiltrating cancer, mainly in the early stages.*

*Concerning temporal trend analysis, we observe increases in survival at the beginning and end of the period.*

*Age group analysis shows that survival decreases progressively*

### Sedi oggetto di interventi diffusi di anticipazione diagnostica non organizzati

La sopravvivenza relativa a 5 anni per tumore della prostata è prossima al 90% nell'insieme dei registri; il valore dell'indicatore mostra un netto gradiente Nord-Sud: superiore al 90% nel Nord-Ovest e 78% nel Sud. Sostanziale l'aumento della probabilità di sopravvivere a 5 anni, che passa dal 62% del triennio 1990-92 al 91% nel 2005-07. Per la sopravvivenza a 10 anni l'aumento è anche più marcato. Vi è comunque una tendenza alla stabilizzazione nei periodi più recenti che potrebbe derivare da una certa saturazione delle attività di screening, per esempio nelle classi d'età più avanzate, o anche costituire un artefatto della tecnica di calcolo impiegata per i periodi più recenti (vedi capitolo «Materiali e metodi»). Analizzando gli indicatori per classe d'età si osserva una caduta della sopravvivenza relativa a 5 anni nella classe d'età 75-84 e un crollo ancor più marcato nei soggetti con età maggiore di 84 anni. Questi dati sono largamente influenzati dalla diffusione dello screening opportunistico mediante PSA, diffuso progressivamente dall'inizio degli anni Novanta, meno nelle regioni del Sud Italia, che generalmente non interessa gli uomini oltre gli 85 anni di età. Se la diffusione dello screening opportunistico per il tumore della prostata è un dato di fatto, assai più controversa è l'interpretazione di questo fenomeno in particolare dal punto di vista della sopravvivenza. Nonostante innumerevoli ricerche e la pubblicazione di studi clinici e metanalisi, l'efficacia dello screening nel ridurre la mortalità per tumore della prostata non può dirsi un'evidenza acquisita.<sup>14</sup> Sono dati invece accertati, per questo intervento, la sovradiagnosi, cui conseguono sovratrattamento ed effetti indesiderati, e la mancanza di un sistema di valutazione dell'intervento.<sup>15</sup> L'assenza di un sistema di valutazione mediante indicatori è una caratteristica negativa degli screening opportunistici.<sup>16</sup> Il gran numero di casi individuati dallo screening che non sarebbero progrediti fino a produrre la malattia e tanto meno la morte (sovradiagnosi), è causa, assieme all'anticipazione diagnostica, di un aumento notevole e persistente della sopravvivenza. L'indicatore può dunque essere interpretato solo come misura indiretta dell'intensità dell'attività diagnostica. Pertanto nel caso della prostata, i valori di sopravvivenza relativa più bassi riportati per l'area Sud non possono essere in alcun modo interpretati come un difetto del servizio sanitario.

Il **melanoma della pelle** ha una sopravvivenza standardizzata a 5 anni dell'89% nel sesso femminile e dell'82% nei maschi. Per questo tumore la sopravvivenza nel Sud Italia appare notevolmente inferiore rispetto al resto dei registri italiani. I dati dei registri italiani confermano la nota differenza di sopravvivenza per genere (circa 7 punti percentuali) e, se si considera il sottoinsieme dei registri con lungo periodo di osservazione, l'andamento temporale in aumento della sopravvivenza appare più accentuato nei maschi con conseguente tendenza alla riduzione dello squilibrio. Per classe d'età si osserva una riduzione graduale dei valori di sopravvivenza con la consueta caduta nella classe d'età più avanzata.

*with age. There are more pronounced reductions for cases beyond the age covered by screening.*

### Cancer sites subject to unorganized interventions leading to diagnostic anticipation

*Five-year age-standardized relative survival for prostate cancer is close to 90% for the pool of Italian cancer registries; the indicators show a clear North-South gradient: more than 90% in the North-West and 78% in the South.*

*The probability of surviving 5 years after diagnosis rose from 62% in the period 1990-1992 to 91% in the period 2005-2007. The increase is even more pronounced observing 10-year survival. However, we observe a stabilization in the recent period, which could result from a saturation in screening activity, such as in the older age classes, or could even be an artefact of the calculation technique used for the more recent periods (see the chapter on methodology). Analyzing these indicators by age group, we observe a fall in 5-year relative survival among people aged 75-84 years and an even more pronounced drop in subjects older than 84 years. These indicators are largely influenced by the spread of opportunistic PSA screening which has gradually spread since the early 1990s, less in southern Italy and for the most part not in men over 85 years.*

*While the spread of opportunistic screening is a fact, interpretation of this phenomenon is disputed, particularly in relation to survival. Despite publication of clinical trials, studies and meta-analysis, the effectiveness of screening in reducing mortality from prostate cancer cannot be termed an accepted fact.<sup>14</sup> Over-diagnosis, subsequent over-treatment and side effects are instead known facts.<sup>15</sup> The lack of an evaluation system based on performance indicators is a negative characteristic of opportunistic screening.<sup>16</sup>*

*A high number of cases detected during screening that would never have developed into clinical disease, much less caused death (over-diagnosis), and diagnostic anticipation determine an increase in survival.*

*Therefore survival indicators can be interpreted only as indirect measure of the intensity of diagnostic activity. Thus the lower prostate cancer survival rate in the South cannot be interpreted as a failure in the health care system*

*Five-year age-standardized relative survival for melanoma of the skin is 89% among women and 82% among men. Survival in the South is considerably lower than in other Italian areas. Italian cancer registry data confirm the well-known difference in survival between genders (about 7%). Survival has increased over time: the increase is more pronounced among men, resulting in reduced differences between genders. Regarding age-specific analysis, there is a gradual decrease with age and the usual drop in the oldest age group.*

*The increase in survival among men may be due to a growing male participation in early diagnosis activities (skin self-examination and opportunistic screening). Traditionally, melanoma diagnosis in early stages is more frequent among women.<sup>17,18</sup> Survival is influenced by a potentially high proportion of over-diagnosed cases and therefore interpretations*

L'aumento della sopravvivenza nel sesso maschile potrebbe risultare da una crescente partecipazione negli anni del sesso maschile alle attività di diagnosi precoce (autoesame dei nevi e screening opportunistico). Tradizionalmente la diagnosi precoce del melanoma è associata maggiormente al sesso femminile.<sup>17,18</sup> La sopravvivenza è gravata da una quota di sovradignosi potenzialmente elevata e quindi risulta di difficile interpretazione in termini di efficacia dell'intervento sanitario; senza contare che la stessa diagnosi precoce non dispone di evidenze di efficacia se non per analogia con altri screening di validità dimostrata.

La sopravvivenza standardizzata a 5 anni per il tumore della tiroide è del 91% nel sesso femminile e dell'87% per i maschi. La distribuzione per sesso ci riserva una particolarità, dal momento che risulta sensibilmente inferiore nel Sud solo nel sesso maschile (78% a 5 anni). Notevoli incrementi della sopravvivenza relativa sono descritti sia nel sesso femminile sia in quello maschile, in cui, inaspettatamente, l'incremento è anche maggiore che nel sesso femminile. Anche la sopravvivenza età specifica presenta un diverso comportamento per genere: nelle donne la sopravvivenza si mantiene su valori molto elevati fino ai 75 anni per poi ridursi leggermente e crollare infine di circa 30 punti nelle donne più anziane; nel sesso maschile la sopravvivenza si riduce progressivamente, ma con dislivelli che si fanno maggiori per età. L'età più anziana, anche per il tumore della tiroide, livella le differenze di genere. L'inclusione del tumore della tiroide tra i tumori soggetti a screening potrebbe meravigliare dal momento che uno screening per tale tumore non è previsto e non troverebbe giustificazione in considerazione dell'esigua mortalità causata da questa malattia. Tuttavia la diagnosi di una quota rilevante dei casi in corso di accertamento delle funzionalità tiroidea o di esami ecografici del collo e, soprattutto, l'andamento degli indicatori epidemiologici con un importante effetto di sovradignosi configurano una particolare categoria di screening che si determina come effetto collaterale di una variazione di intensità e qualità delle attività diagnostiche. I tumori maligni oggetto di screening oncologico di qualunque genere, organizzato e non, hanno in comune sopravvivenze elevate anche se non sovrapponibili. Per i tumori del colon retto e cervice la sopravvivenza è sensibilmente inferiore rispetto alle altre sedi; si noti che queste sedi condividono la diagnosi di lesioni premaligne allo screening e l'assenza di un pool di lesioni non progressive in grado di dar luogo al fenomeno della sovradignosi. Molto più simili sono i valori delle sopravvivenze condizionate a 5 anni e, in particolare, cervice uterina, colon retto e mammella che presentano valori attorno al 90%; tiroide e melanoma valori prossimi al 100%. Se confrontiamo la distribuzione per le sopravvivenze condizionate a un anno rispetto a quelle a 5 anni, osserviamo che le due condizionate sono sostanzialmente sovrapponibili per mammella, tiroide e prostata, mentre vi è un incremento della sopravvivenza per gli individui già sopravvissuti a 5 anni dalla diagnosi nel caso di cervice uterina, colon retto e, in misura minore, melanoma. Quindi

*in terms of healthcare effectiveness are difficult. Moreover, there is no evidence of early diagnosis effectiveness for melanoma skin cancer, only the analogy with other cancer sites for which screening has demonstrated validity.*

*Five-year age-standardized relative survival for thyroid cancer is 91% among women and 87% among men. Analysis by gender surprisingly shows survival to be significantly lower in the South only among males (5 years: 78%). Relative survival has increased in both genders. Among men, unexpectedly, the increase has been even greater than among women. Survival among women remains very high up to 75 years, then it falls slightly and it finally falls by about 30 points in older women. In the older age group, gender differences are less pronounced than in younger ages even for thyroid cancer. Some may find inclusion of thyroid cancer among screened cancers surprising, since screening for thyroid cancer has not been advocated by anyone and is not justified considering the low mortality caused by this disease. However, diagnosis of many cases following thyroid function tests or neck ultrasound and epidemiological indicators of over-diagnosis, cause this cancer to fall into a special category of screening.*

*Cancer sites subject to screening, whether organized or not, are characterized by high survival, although not equally high for all sites. Colorectal and cervical cancer survival is significantly lower than survival for other cancer sites. For these two cancer sites premalignant lesions could be diagnosed and there aren't non-progressive lesions that could determine over-diagnosis. Five-year conditional survival estimates are similar: around 90% for cervical, colorectal, and breast cancer, close to 100% for thyroid and melanoma skin cancer. Comparing one year conditional survival and 5-year conditional survival, we observe similar values for breast, thyroid, and prostate, whereas 5-year conditional survival is higher than one-year conditional survival for cervical, colorectal, and melanoma skin cancer. Malignancies for which effective treatments are available are included among cancer sites subject to screening. Malignant tumours of the female breast, rectum, and thyroid cancers fall into this group. Distinguishing the role of treatment from that of screening is a difficult task, since screening makes application of treatment more effective.*

### Other cancer sites

*Head and neck cancers make up a heterogeneous group of diseases, in which the main aetiological factor is exposure to smoking and alcohol (often their interaction). Relative survival decreases with age. We observe a difference of about 17% between the older age group (75+ years) and the younger age group (under 45 years). Moreover, gender differences are present: survival is substantially stable among different age groups among males, whereas it decreases in older age among women. Furthermore, women in the younger age classes have better survival rates, whereas women in the older age classes have poorer survival rates. As for almost all chronic diseases, this gender gap may be explained by the inclusion of a less aggressive disease or by diagnostic anticipation; considering the relevance of so-*

per questi ultimi tumori un rischio di morte elevato persiste oltre il primo anno dalla diagnosi.

Tra le sedi oggetto di interventi di screening, sono inclusi tumori maligni per i quali si dispone di trattamenti efficaci che possono essere migliorati nel tempo. I tumori maligni della mammella femminile, del retto e della tiroide rientrano in questo gruppo. Distinguere i meriti dei trattamenti da quelli dello screening è compito particolarmente arduo, dato che lo screening agisce rendendo più efficace l'applicazione dei trattamenti disponibili; entrare nel merito di tali analisi va oltre le finalità del presente lavoro.

### Altre sedi

Le neoplasie della **testa e del collo** sono un gruppo estremamente eterogeneo di tumori che riconoscono nell'esposizione a fumo e alcool (più spesso alla loro interazione) l'eziologia principale. La sopravvivenza relativa per classe di età, decrescente nell'analisi complessiva con una perdita di circa 17 punti per la classe 75 rispetto alla classe di età inferiore ai 44 anni, mostra un comportamento estremamente differente per genere: stabile nelle diverse classi di età nel genere maschile, presenza di un andamento temporale nettamente decrescente nel genere femminile. Inoltre, per le donne vi è un vantaggio nelle classi più giovani e uno svantaggio nelle classi più anziane rispetto al genere maschile. Un differenziale di genere potrebbe trovare una spiegazione, come in quasi tutte le patologie croniche, o nell'inclusione di forme meno aggressive o in fenomeni di anticipazione diagnostica. L'analisi dell'andamento temporale mostra dal 1990 al 2007 un guadagno complessivo di quasi 10 punti sulla sopravvivenza relativa a 5 anni in gran parte giustificato dalle motivazioni precedentemente esposte e in parte spiegato dallo sviluppo della tecnica chirurgica combinata con i trattamenti radioterapici, combinazione che spesso permette di ottenere la radicalizzazione della lesione primitiva. Il confronto della sopravvivenza standardizzata tra aree geografiche mostra una sostanziale omogeneità.

L'analisi dell'andamento temporale per i tumori dello **stomaco** mostra un modesto incremento della sopravvivenza relativa con un miglioramento della sopravvivenza più accentuato nel sesso maschile e, quindi, una tendenza alla riduzione della differenza tra i sessi. L'evoluzione fatale della malattia non è scongiurata dalla sopravvivenza a un anno mentre la sopravvivenza a 5 anni è associata a elevati valori di sopravvivenza nei 5 anni successivi. Non vi è evidenza della presenza di un divario tra Nord e Sud in termini di sopravvivenza condizionata.

I tumori dell'**ovaio** presentano valori di sopravvivenza a 5 anni inferiori al 40% con un modesto andamento temporale che sembra ridursi a 10 e 15 anni suggerendo quindi che il miglioramento della sopravvivenza è dovuto a un'anticipazione diagnostica senza effetti a lungo termine. L'analisi per classe di età mostra, invece, un importante gradiente dalle classi di età inferiore ai 44 anni a quelle più anziane verosimilmente spiegato dalla diversa quota di casi con malattia molto avanzata al momento della diagnosi e alla comorbidità presente per le

*cioeconomic factors this phenomenon may point to inequality in care access and treatment.*

*Trend analysis from 1990-1992 to 2005-2007 shows a gain of about 10 points in 5-year relative survival, partially explained by the reasons previously described and by the development of surgical techniques combined with radiation therapy. The comparison of survival among geographical areas shows substantial homogeneity.*

*Time trend analysis for stomach cancer shows a modest increase in relative survival, with a marked improvement among men and, therefore, a tendency toward a reduction in differences between genders. The fatal evolution of this disease is not avoided with survival one year after diagnosis, while 5-year survival is associated with higher survival values in the next 5 years. There is no gap between North and South in terms of conditional survival.*

*Five-year age-standardized relative survival for ovary cancer is lower than 40%, with a slight increase over time; the increase is smaller for 10- and 15-year survival, suggesting that the improvement in survival is due to diagnostic anticipation, with no long-term effects.*

*Analysis by age shows a significant gradient from the younger group (<45 years) to the older group (75+ years), which is presumably due to the different proportion of cases with advanced stages at diagnosis and to comorbidity among elderly female patients, which does not allow for invasive treatment. There is no geographical gradient.*

*Corpus uteri cancer shows a good prognosis: 5-year age-standardized relative survival is 76%, with lower values in the South. Over time there is a modest increase in survival. Analyzing conditional survival data, we observe that one-year conditional survival does not nullify the risk of death, whereas 5-year conditional survival indicates a very high probability of surviving the disease.*

*Kidney cancer shares some aspects with thyroid cancer. Kidney survival data also show strong similarities with malignant cancers included in the screening group. Moreover, spread of diagnostic imaging (ultrasound, CT) can determine a higher frequency of early stage diagnosis and the detection of non-progressive lesions (over-diagnosis).*

*Five-year relative survival is high, with better values among women and lower values in the South than in the rest of Italy. Time trend analysis shows an increase (around 10%) over the analyzed period. Conditional survival is higher after a single year and rises to about 90% after 5 years. The South-North gap disappears in one-year conditional survival.*

*Survival for Hodgkin lymphomas is high, with a trend which is almost constant over time; survival is lower among men and higher among women, with an increase over time among women. Survival is greater than 80-90% in both genders for the younger age classes, while it is less than 50% in the age group above 75 years, with poorer values for males. The conditional survival does not show any significant difference between geographical areas, confirming its good prognosis and the effectiveness of chemo / radiotherapy.*

pazienti anziane che pregiudica interventi estesi e chemioterapia. Non è evidente alcun gradiente geografico.

I tumori maligni del **corpo dell'utero** continuano a mostrare una buona prognosi (sopravvivenza standardizzata a 5 anni 76%), con il Sud che presenta il consueto divario rispetto alle altre aree italiane. Nel corso degli anni si evidenzia un modesto incremento di sopravvivenza per questo tumore. Si osserva che la sopravvivenza condizionata a un anno non esaurisce il rischio di decesso per la malattia, mentre la sopravvivenza condizionata a 5 anni evidenzia un'assai elevata probabilità di sopravvivere alla malattia.

L'andamento della sopravvivenza per tumore del **rene** presenta alcuni aspetti in comune con quello per il carcinoma della tiroide e forti somiglianze con i tumori maligni oggetto di screening. La diffusione di indagini diagnostiche per immagini (ecografia, TC) nella popolazione può essere alla base di diagnosi a uno stadio precoce e di individuazione di lesioni non progressive (sovradiagnosi). La sopravvivenza relativa a 5 anni è elevata con un lieve squilibrio a favore del sesso femminile e un più sensibile divario del Sud rispetto al resto delle aree. Nei registri storici l'andamento temporale risulta in buon aumento (attorno al 10%). La sopravvivenza condizionata è elevata già a un anno e aumenta attorno al 90% per i sopravvissuti a 5 anni; per il rene vi è la particolarità della scomparsa del divario Sud/Centro-Nord, più evidente per la condizionata a 1 anno. I **linfomi di Hodgkin** sono caratterizzati da sopravvivenze elevate, con un andamento temporale praticamente costante negli anni e un differenziale per genere con sopravvivenze più basse e con un accenno di decremento temporale negli uomini, sopravvivenze più elevate e con un incremento temporale nelle donne. La sopravvivenza è superiore all'80-90% in entrambi i sessi per le classi di età più giovani, mentre è inferiore al 50% nelle età superiori ai 75 anni, con un evidente svantaggio per il genere maschile. La sopravvivenza condizionata non mostra sostanziali differenze per i sopravvissuti a 1 e 5 anni e per area geografica, confermando la relativa buona prognosi e l'efficacia dei trattamenti chemio/radioterapici.

L'analisi dell'andamento temporale dei **linfomi non Hodgkin** mostra un evidente incremento della sopravvivenza sia a 5 sia a 10 anni dalla diagnosi. Non vi sono importanti differenze di sopravvivenza fra maschi e femmine, né nell'analisi degli andamenti temporali, né in quella per classe di età. La sopravvivenza condizionata a 1 e 5 anni non mostra una sostanziale diversità neppure per area geografica. L'analisi della sopravvivenza per i linfomi non Hodgkin presenta evidenti limiti in considerazione della difficoltà di produrre stime di sopravvivenza stratificate per forme indolenti e aggressive, legate anche alla progressiva introduzione di nuove classificazioni e agli sviluppi della caratterizzazione immunofenotipica dei linfomi. L'inclusione nelle sperimentazioni cliniche controllate della maggior parte dei casi incidenti, in considerazione anche della bassa incidenza della patologia, dovuta allo sviluppo di nuovi farmaci chemioterapici e terapie biologiche, introduce un'ulteriore criticità nell'analisi della sopravvivenza in quanto alcune forme hanno beneficiato di

*The temporal trend analysis for non Hodgkin lymphoma (NHL) shows a clear increase in survival both 5 years and 10 years after diagnosis. There are no differences between males and females in both age-specific and time trend analysis.*

*One year and 5-year conditional survival shows no differences related to geographical area. Analysis of NHL survival has obvious limitations because of the difficulty in producing estimates stratified by indolent and aggressive forms, partially due to the introduction of new classifications and developments in immunophenotypic characterization of lymphomas. The inclusion in clinical trials of most incident cases, in consideration of the low incidence of the disease, due to the development of new chemotherapy drugs and biological therapies, introduces a further critical point in survival analysis because some lymphoma types benefit from higher attention in diagnosis and treatment, resulting in possible advantages. Treatment with rituximab is effective in most B-cell lymphomas.*

*Leukaemias are a heterogeneous group of malignancies conditioned, with regard to survival analysis, by the initial distinction between acute and chronic forms, which differ both in the age groups involved (acute leukaemias affect the youngest and chronic leukaemias the older age groups) and in prognosis (which is worse for acute leukaemia and better for chronic leukaemia). Another issue that may confound the analysis is the impossibility (for some forms) to distinguish leukaemias from non Hodgkin lymphoma because leukaemia and NHL represent different phases of the same disease.*

*Another possible confounder is the inclusion among incident cases of chronic lymphatic leukaemia in the elderly people, in whom it often remains an occasional finding.*

*Stratifying trend analysis by phenotype and acute/chronic forms we find a number of differences: acute forms show little change by time-period and area, chronic lymphocytic leukaemia is characterized by homogeneity by time-period and geographical area, chronic myeloid leukaemia shows an impressive increase in 5-year survival (from 35% in 1990-1992 to 58% in 2005-2007), with no evident geographical heterogeneity; this improvement in survival is due to the discovery and gradual introduction of highly effective biological treatments with drugs that have transformed the treatment of these malignancies into chronic control of the expression of the genes involved.*

*Many of the elements previously discussed for cancer of the lymphatic system are also valid for myeloma. Over time we observed an improvement in diagnostic skills and treatment strategies. This caused an increase in survival over time without heterogeneity by gender or geographical area. As expected, conditional survival is quite low even 1 year and 5 years after diagnosis, confirming the presence of an excess risk of death even after significant time has elapsed since diagnosis.*

*Improvement in treatment and availability of innovative drugs have contributed to the improvement in prognosis.*

## Conclusions

*Our final comments, summing up the common elements of a complex analysis, can focus on three main points, as follows:*

una maggiore attenzione di tipo diagnostico terapeutico, con conseguenti possibili vantaggi. Il trattamento con rituximab è efficace nella maggior parte dei linfomi B.

Le **leucemie** rappresentano un insieme eterogeneo di neoplasie condizionate, per quanto riguarda l'analisi della sopravvivenza, dall'iniziale distinzione tra le forme acute e le forme croniche, che ne differenzia sia la classe di età coinvolta (più giovane nelle acute e più anziana nelle croniche) sia la prognosi (peggiore per le forme acute e migliore per le croniche). Un ulteriore problema che confonde l'analisi della sopravvivenza è l'acquisizione dell'impossibilità, per alcune forme, di avere una chiara distinzione dai linfomi non Hodgkin dato che la fase linfomatosa e quella leucemica rappresentano compartimentazioni cellulari di uno stesso quadro patologico dove la forma leucemica rappresenta spesso la fase terminale o fatale della malattia. Altro elemento di possibile confondimento, inoltre, è la progressiva inclusione in incidenza delle leucemie linfatiche croniche dell'anziano che spesso rimangono un riscontro occasionale, e frequentemente anche limitato alle sole indagini ematochimiche.

Analizzando l'andamento temporale per fenotipo e per forme acute e croniche, invece, appare evidente un diverso scenario: le forme acute mostrano modeste variazioni temporali e geografiche, legate anche alla bassa incidenza, mentre, relativamente alle forme croniche, assistiamo a una sostanziale omogeneità temporale e geografica della **leucemia linfatica cronica**. La **leucemia mieloide cronica** mostra, dall'altra parte, un imponente incremento della sopravvivenza a 5 anni (dal 35% del 1990 al 58% del 2007), senza un'evidente eterogeneità geografica; tale miglioramento della sopravvivenza è dovuto in gran parte alla scoperta, e progressiva introduzione, di trattamenti con farmaci biologici molto efficaci che hanno trasformato il trattamento di queste neoplasie in un controllo cronico dell'espressione dei geni implicati.

L'analisi del **mieloma** presenta molti degli elementi discussi per le neoplasie del sistema emolinfopoietico. Nel tempo si è sicuramente assistito a un miglioramento delle capacità diagnostiche e delle strategie di trattamento che ha portato a un andamento temporale di incremento della sopravvivenza senza sostanziali eterogeneità di genere o area geografica. Come atteso, la sopravvivenza condizionata è relativamente modesta anche dopo 1 e 5 anni dalla diagnosi, confermando la presenza di un eccesso di rischio di decesso anche a distanza di tempo dalla diagnosi. Il miglioramento dei trattamenti e la disponibilità di farmaci innovativi hanno contribuito al miglioramento della prognosi.

## Conclusioni

Un commento finale ai dati di sopravvivenza che consideri gli elementi comuni di una complessa analisi si può concentrare su tre principali linee di riflessione:

### ■ l'apparente attenuazione delle differenze per sesso. E'

**Table 3.** 5, 10, 15-year age-standardized relative survival (%) (Ederer II method) by gender and site. Estimates for 2005-2007 and difference from 1990-1992. RS: relative survival; Diff: difference; \*case-mix adjusted.

Cancer site	Years	Relative survival %					
		Male		Female		M&F	
		RS	Diff.	RS	Diff.	RS	Diff.
Head and neck	5	57	8	58	5	57	7
	10	45	5	49	2	46	5
	15	39	10	43	6	40	10
Salivary glands	5	49	2	81	11	61	4
	10	46	16	70	8	52	8
	15			65	4	48	5
Oesophagus	5	13	6			14	7
	10	12	8			12	8
	15					12	9
Stomach	5	34	9	36	4	34	7
	10	29	8	32	4	30	6
	15	26	7	29	3	27	5
Small intestine	5	47	9	54	19	50	13
	10	43	4	55	31	48	16
	15			39	13	44	16
Colon	5	64	12	64	12	64	12
	10	60	12	60	13	60	13
	15	61	16	58	14	59	15
Rectum	5	63	18	61	12	62	15
	10	56	17	54	11	55	14
	15	52	15	52	12	52	14
Colon rectum	5	64	14	63	12	64	13
	10	59	14	58	12	58	13
	15	58	16	57	14	57	15
Liver	5	17	10	16	6	17	9
	10	9	5	8	3	9	5
	15					6	3
Biliary tract	5	21	9	18	8	19	8
	10	18	8			16	8
	15	18	10			14	6
Pancreas	5	7	3	9	3	8	3
	10	6	2	7	2	6	2
	15						
Larynx	5	70	5	68	-5	70	4
	10	58	2	52	-11	57	1
	15	50	8	47	0	50	9
Lung	5	14	3	18	6	15	4
	10	10	3	14	4	11	3
	15	8	2	11	3	9	2
Bone	5	57	18	58	-6	57	9
	10			59	-1	54	10
	15			57	6		
Skin melanoma	5	84	13	89	7	86	9
	10	80	18	85	9	82	13
	15	81	17	82	9	81	12
Mesothelioma	5	10	3	10	1	9	1
	10					3	-1
	15						
Kaposi sarcoma	5	90	21	83	-1	90	18
	10	84	26	84	14	86	25
	15	82	39	98	30	87	33
Soft tissue	5	68	8	73	15	70	11
	10	61	5	66	13	63	9
	15	68	20	67	16	65	14
Breast	5			87	8		
	10			78	10		
	15			70	10		
Cervix uteri	5			71	9		
	10			66	9		
	15			61	6		

CONTINUED OVERLEAF &gt;&gt;

&gt;&gt; CONTINUED FROM OVERLEAF

Cancer site	Years	Relative survival %					
		Male		Female		M&F	
		RS	Diff.	RS	Diff.	RS	Diff.
Corpus uteri	5			77	4		
	10			70	2		
	15			68	5		
Ovary	5			37	5		
	10			30	4		
	15			28	3		
Prostate	5	91	29				
	10	82	32				
	15	73	32				
Testis	5	94	7				
	10	88	3				
	15	91	10				
Kidney	5	69	11	73	9	70	10
	10	60	7	66	8	62	7
	15	56	5	64	12	58	9
Urinary tract	5	65	8			63	8
	10	56	11			55	11
	15	49	10			51	9
Urinary bladder	5	80	8	80	6	80	8
	10	70	9	75	7	71	9
	15	59	6	69	5	61	6
Choroid melanoma	5			71	6	81	3
	10					65	7
Brain and central nervous system	5	21	3	28	5	23	3
	10	15	3	22	3	18	2
	15	13	2	20	4	16	3
Thyroid	5	91	24	96	16	95	18
	10	88	28	96	19	94	21
	15	88	30	90	18	89	21
Hodgkin lymphoma	5	75	0	89	7	81	3
	10	69	-1	84	11	75	3
	15			77	7	70	2
Non Hodgkin lymphoma	5	63	16	67	13	64	15
	10	53	16	58	15	55	15
	15	42	13	48	11	45	12
Myeloma	5	48	12	50	12	49	12
	10	31	8	33	13	32	11
	15	21	4	24	12	22	9
Acute lymphatic leukaemia	5			35	13	39	14
	10						
	15						
Chronic lymphatic leukaemia	5	73	6	74	3	73	4
	10	51	10	57	2	52	5
	15	33	8	45	3	38	5
Acute myeloid leukaemia	5	18	10	21	11	19	10
	10			19	10	17	10
	15						
Chronic myeloid leukaemia	5	56	20	59	23	58	22
	10	44	31	49	33	46	32
	15						
All leukaemias	5	47	9	44	7	46	8
	10	36	12	35	9	35	10
	15	26	9	27	8	27	8
All but skin, non melanoma*	5	55	13	63	8	-	-
	10	48	14	56	9	-	-
	15						
All but bladder and skin, non melanoma*	5	52	14	62	9	-	-
	10	45	14	55	9	-	-
	15						

RS: relative survival; Diff: difference; \*case-mix adjusted.

### ■ apparent reduction in differences between genders

There are differences in survival between males and females for many cancer sites, with poorer rates for men. Nevertheless, trend analysis based on historical registry data, which likely provides a good estimate of Italian trends, shows a reduction in differences over time.

Participation in organized screening programmes for the prevention of colorectal cancer and opportunistic screening for prostate cancer and melanoma partially explain these differences. However, these phenomena also involve unscreened cancer sites: general improvement in timely care access may explain part of the epidemiological data. Information on stage at diagnosis and on diagnostic examination would be very useful for interpreting the evolution of survival by gender.

### ■ Role of age

For many cancer sites survival decreases in the older age groups. The relationship, however, is quite variable. For certain cancer sites we observe a sudden drop in survival in the older age group, for others there is a gradual reduction of survival values as age progresses. Typically, survival is very low in the older age group (>75 years); gender differences disappear and even those between different sub-sites are less pronounced. There are no differences in the older age groups because of delayed diagnosis, absence of screening, and less aggressive (or no) treatment. Moreover, in the elderly many diseases present at the same time, which influences therapeutic choices. (For further details, please refer to the specific chapter on survival in elderly cancer patients).

### ■ The Southern issue

This population study on cancer survival once again describes a gap between the South of Italy and the Centre-North, where there is substantial homogeneity in survival. We propose a comparison regarding two indicators: (a) 5-year age-standardized relative survival and (b) 5-year age-standardized conditional survival having survived 1 and 5 years after diagnosis. These indicators provide strong confirmation of the findings of previous studies, based on the increase in cancer registry coverage in the South.

Among the various issues highlighted by the study, we would like to stress the ubiquity and persistence of survival differences, since the South has lower survival rates for cancer sites that have different types of prognosis and availability of health interventions. The differences persist among people who have survived the first year after diagnosis (thus excluding cases with advanced stage at diagnosis who died during the first year) and among people who survived the first five years after diagnosis (ability to prevent relapse).

Since the pool of registries that provide the survival estimate for the South is larger than the pool used in previous reports we cannot directly compare this analysis with the previous ones.

The difference between the South and other areas, if not artificially inflated by over-diagnosis, regards many cancer sites; it persists many years after diagnosis. We can only suppose the reasons behind it, but further confirmation is necessary. Likely causes are inequality in access to treatment, quality of diagnosis and treatment, quality of care for patients treated away from

Cancer site	Conditional survival % (CI 95%)					
	Survival	North-West	North-East	Centre	South	Pool
Colon rectum	5CS1	73 (71-75)	74 (73-76)	76 (73-78)	69 (66-72)	74 (73-75)
	5CS5	90 (87-93)	92 (91-94)	91 (87-94)	89 (83-93)	92 (90-93)
Breast	5CS1	87 (85-88)	88 (87-89)	88 (86-90)	86 (83-88)	87 (88-89)
	5CS5	88 (85-90)	90 (89-91)	89 (86-92)	83 (78-86)	89 (88-90)
Cervix Uteri	5CS1	81 (73-87)	78 (73-81)	71 (62-78)	73 (64-80)	77 (74-79)
	5CS5	93 (82-97)	92 (88-95)	87 (77-93)	90 (79-96)	92 (88-94)
Prostate	5CS1	95 (92-97)	92 (91-93)	89 (85-92)	88 (83-91)	92 (91-93)
	5CS5	93 (88-96)	91 (88-92)	88 (81-92)	79 (70-86)	90 (88-91)

**Table 4.** Conditional 5-year age-standardized relative survival after surviving 1, 5 years (%) (Ederer II method), by selected site and macroarea.

5CS1: conditional 5-year relative survival after surviving 1 year; 5CS5: conditional 5-year relative survival after surviving 5 years.

evidente, per numerose sedi tumorali, una differenza di sopravvivenza a svantaggio del genere maschile, ma il trend dei registri storici, che verosimilmente fornisce una buona stima dell'andamento temporale italiano, mostra come essa tenda ad attenuarsi vistosamente nel tempo. La partecipazione agli screening organizzati per la prevenzione dei tumori maligni del colon retto e screening opportunistici della prostata e del melanoma cutaneo in parte spiega l'andamento temporale descritto. Poiché tuttavia il fenomeno coinvolge anche sedi non soggette a screening, un più generale miglioramento della tempestività nell'accesso alle cure potrebbe completare la spiegazione del quadro epidemiologico. Dati per stadio ed esami diagnostici effettuati alla diagnosi sarebbero di grande utilità per interpretare l'evoluzione delle sopravvivenze per genere.

■ **Il ruolo dell'età.** In gran parte dei tumori maligni la sopravvivenza appare inversamente proporzionale all'età. La forma della relazione è tuttavia abbastanza variabile. Per alcune sedi si osserva un crollo improvviso nelle classi d'età più anziane, per altre si ha una graduale riduzione dei valori di sopravvivenza. In genere nelle età più avanzate (>75 anni) la sopravvivenza è decisamente bassa: le differenze di genere tendono a scomparire e perfino quelle tra diverse sedi si attenuano. La vecchiaia estrema tende a eguagliare tutti in un quadro di accesso ritardato alla diagnosi, assenza di screening e minore aggressività o assenza di trattamenti. Ulteriore elemento di riflessione è la concomitanza negli anziani di più patologie legate a fattori di rischio comuni per tumori e patologie cardiovascolari. Queste patologie condizionano pesantemente le scelte terapeutiche per la patologia oncologica e il trattamento della condizione cronica coesistente che sempre più spesso rappresenta la causa di decesso (per maggiori approfondimenti si rimanda al capitolo «La sopravvivenza nei pazienti oncologici anziani»).

■ **La questione meridionale.** L'analisi della sopravvivenza oncologica di popolazione ripropone un divario tra le aree del Sud Italia, coperte da un registro tumori, e le analoghe aree del Centro-Nord, dove si registra una sostanziale omogeneità della sopravvivenza. Il confronto qui proposto in termini di sopravvivenza standardizzata a 5 anni e di sopravvivenza condizionata conferma e rafforza quanto emerso in analisi precedenti, grazie al notevole aumento della copertura dei registri tumori nel Meridione. Tra gli elementi emersi possiamo sottolineare le caratteristiche di ubiquità e persistenza della differenza, dal momento che sopravvivenze inferiori sono presenti per sedi tra loro diverse per prognosi e per disponibilità di interventi sanitari; tali differenze, inoltre, tendono a persistere tra coloro che sono sopravvissuti al primo anno dalla diagnosi, esclusi i casi con malattia molto

*home, scarce use of multidisciplinary treatment.*

*Differences in survival are also pronounced for cancer sites object of opportunistic screening, like prostate and melanoma cancer. This fact, which probably constitutes an interesting difference in the distribution of health care interventions (lower intensity of opportunistic screening in the South of Italy) can not be considered as inequality's evidence in care access, because there is no definitive evidence of effectiveness for opportunistic screening and because of the negative phenomenon of over-diagnosis.*

#### **Survival in population studies: a few remarks**

*Following the recent discussion on European survival data and their comparison among nations, a number of authors<sup>19</sup> linked the differences in survival indicators among Northern European countries to differences in cancer registration completeness and accuracy. A recent article in the BMJ,<sup>20</sup> however, concluded that the possible differences in information registration cannot explain the differences found in survival indicators. The differences are instead an expression of true differences in health systems, anticipation of diagnostic strategies, and suboptimal treatment. Survival indicators based on cancer registry data can therefore describe important phenomena, giving an indication on overall access to diagnosis, quality and equity of treatment, and diffusion of screening interventions. Nevertheless, we must interpret survival indicators with caution, and in this sense quality of data from cancer registries and consistency of their procedures are absolutely necessary. When reading this publication we must take into account a number of technical data that may artificially influence survival indicators, such as the possible effect of prevalent case inclusion for recently activated cancer registries or the effect of follow-up techniques. The latter, though theoretically homogeneous, are influenced by the quality of information systems available for each cancer registry. Information on the stage at diagnosis would be very useful for comparing survival estimates. In future, the AIR-TUM's efforts should focus on this point as much as possible.*

avanzata alla diagnosi, e spesso anche quando si calcolano le sopravvivenze a 5 anni per le persone già sopravvissute a 5 anni dalla diagnosi, capacità di evitare recidive di malattia. Il variare nel tempo della diffusione dei registri al Sud rende impossibili considerazioni sull'andamento temporale e quindi su un'eventuale riduzione del differenziale. Anche escludendo casi di sovradiagnosi, la differenza tra Sud e altre aree appare diffusa a molte sedi e persistente a distanza dalla diagnosi. Per spiegare tale fenomeno si possono solo avanzare ipotesi che richiedono ulteriori conferme: disuguaglianze nell'accesso ai trattamenti, qualità dei servizi di diagnosi e cura, criticità nell'assicurare qualità e continuità dell'assistenza multidisciplinare ai pazienti che ricevono parte delle cure in centri distanti dalla propria residenza e ridotta introduzione di modelli di trattamento multidisciplinare potrebbero essere alla base dello scarto osservato. La differenza di sopravvivenza, inoltre, è accentuata per tumori soggetti a screening opportunistico, specie per il cancro della prostata e il melanoma cutaneo.

La minor diffusione di screening opportunistici al Sud non può essere considerata come un'evidenza di disuguaglianza di accesso alle cure dal momento che manca un'evidenza definitiva di efficacia di questi screening, spesso causa di sovradiagnosi che producono sopravvivenze artificiosamente elevate.

**Alcune note sull'indicatore sopravvivenza di popolazione** La recente discussione innescata dalla produzione a livello europeo di dati di sopravvivenza e dal confronto tra nazioni ha portato alcuni autori<sup>19</sup> a interpretare le differenze di sopravvivenza tra alcuni registri del Nord Europa come attribuibili a differenze nella completezza e accuratezza della registrazione oncologica. Tuttavia un recentissimo articolo su *BMJ*<sup>20</sup> conclude che possibili divergenze nella rilevazione dei dati non siano sufficienti a spiegare le differenze emerse nei confronti internazionali, che sono invece espressione di differenze reali negli investimenti sanitari, nelle strategie di anticipazione diagnostica e nel trattamento subottimale. L'indicatore di sopravvivenza calcolato dai registri tumori è quindi in grado di dare un'indicazione complessiva in termini di accesso alla diagnosi, qualità ed equità del trattamento, diffusione di interventi di screening. E' tuttavia importante usare grande cautela qualora si voglia considerare questo indicatore a fini valutativi, e in tal senso la qualità dei dati dei registri tumori e l'omogeneità delle loro procedure, divengono presupposti ancor più indispensabili; in particolare per la presente pubblicazione è importante tenere conto di alcuni dati tecnici che possono artificiosamente influenzare gli indicatori di sopravvivenza, come il possibile effetto di inclusione di tumori prevalenti in registri di recente attivazione o l'effetto delle modalità di follow-up. Queste ultime, pur se teoricamente omogenee, risentono della qualità dei sistemi informativi a disposizione del registro. Per migliorare l'utilità dell'indicatore a fini di confronto sarebbe molto importante, ancorché difficoltoso, disporre dello stadio alla diagnosi. Su questo punto dovranno convergere il più possibile gli sforzi dell'Associazione italiana registri tumori e di tutti i registri tumori interessati a produrre dati di sopravvivenza sempre più fruibili.

## Bibliografia/References

1. Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol* 2009; 27(9): 1485-1491.
2. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A. Characteristics and Prognosis of Patients with Hepatocellular Carcinoma after the Year 2000 in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06789.x. [Epub ahead of print].
3. Bashash M, Shah A, Hislop G, et al. Incidence and survival for gastric and esophageal cancer diagnosed in British Columbia, 1990 to 1999. *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 143-148.
4. Alexiou C, Khan OA, Black E, et al. Survival after esophageal resection for carcinoma: the importance of the histologic cell type. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1073-1077.
5. Stavrou EP, McElroy HJ, Baker DF, et al. Adenocarcinoma of the oesophagus: incidence and survival rates in New South Wales, 1972-2005. *Med J Aust* 2009; 191: 310-314.
6. Cooper GS, Kou TD, Chak A. Receipt of previous diagnoses and endoscopy and outcome from esophageal adenocarcinoma: a population-based study with temporal trends. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1356-1362 [Epub 2009 May 12].
7. Youlden DR, Cramb SM, Baade PD. The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends. *J Thorac Oncol* 2008; 3(8): 819-831.
8. AIRTUM Working group. I tumori in Italia, rapporto 2009: I trend dei tumori negli anni Duemila (1998-2005) *Epidemiol Prev* 2007; 33(4-5) suppl.1.
9. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *NEJM* 2009, Volume 360: 1320-1328.
10. Grodski S, Brown T, Sidhu S, et al. Increasing incidence of thyroid cancer is due to increase pathologic detection. *Surgery* 2008; 144: 1038-1043.
11. Welch HG, Woloshin S, Schwartz LM. Skin biopsy rates and incidence of melanoma: population based ecological study. *BMJ* 2005; 331: 481-484.
12. Paci E, Miccinesi G, Puliti D, et al. Estimate of overdiagnosis of breast cancer due to mammography after adjustment for lead time. A service screening study in Italy. *Breast Cancer Res* 2006; 8(6): R68.
13. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer* 2010; 116(3): 544-573.
14. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010; 341: c4543.doi.
15. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(9): 605-613 [Epub 2010 Apr 22].
16. Stracci F. Cancer screenings, diagnostic technology evolution, and cancer control. *Methods Mol Biol* 2009; 471: 107-136.
17. Melia J, Harland C, Moss S, et al. Feasibility of targeted early detection for melanoma: a population-based screening study. *Br J Cancer* 2000; 82: 1605-1609.
18. Janda M, Youl PH, Lowe JB, et al. Attitudes and intentions in relation to skin checks for early signs of skin cancer. *Prev Med* 2004; 39: 11-18.
19. Beral V, Peto R. UK cancer survival statistics are misleading and make survival look worse than it is. *BMJ* 2010; 341.
20. Woods LM, Coleman MP, Lawrence G, et al. Evidence against the proposition that "UK cancer survival statistics are misleading": simulation study with National Cancer Registry data. *BMJ* 2011; 342.

