

SCHEDE SPECIFICHE PER TUMORE
CANCER-SPECIFIC DATA SHEETS

CAPITOLO 5

e&o

Capitolo 5

Guida alla lettura delle schede specifiche per tumore

A guide to the cancer-specific data sheets

Elementi per l'interpretazione delle schede

Premessa

La **sopravvivenza** è, in sintesi, la proporzione di pazienti viventi in un intervallo di tempo o, dal punto di vista del paziente, la probabilità di sopravvivere alla malattia per un intervallo di tempo. Nonostante il concetto alla base delle misure di sopravvivenza sia piuttosto semplice, i modi per stimare la sopravvivenza tumorale sono diversi.

Quale sopravvivenza?

Si prenda per esempio la misura più rudimentale, la **sopravvivenza osservata**, che rappresenta, nel modo più generico possibile, la definizione data di sopravvivenza, ovvero la probabilità di rimanere vivi per un determinato intervallo di tempo. In questo caso, tutti i decessi avvenuti in quell'intervallo di tempo contribuiscono al calcolo della sopravvivenza osservata riducendola.

Esistono alcune riserve sull'uso della sopravvivenza osservata nel caso di una popolazione affetta da malattia. I pazienti con tumore sono esposti al rischio di morire per questa malattia, ma anche per tutte le altre cause che interessano pure la popolazione non affetta da tumore. Come effetto immediato si ha, per esempio, che la sopravvivenza osservata dei pazienti anziani, se confrontata con quella di pazienti più giovani, risulta probabilmente più bassa per effetto della maggiore mortalità per altre cause. Ne consegue che una misura più appropriata dovrebbe tenere conto dei soli decessi attribuibili al tumore in esame, scartando in qualche modo i decessi non tumorali.

Per tali motivi si parla della **sopravvivenza netta** come proporzione di pazienti viventi in un determinato intervallo di tempo nell'ipotesi, ovviamente ideale, che non possano intervenire decessi per cause diverse dal tumore in oggetto. Escludere i decessi non tumorali non è però sempre semplice, anche se si è in presenza dei certificati di decesso dei pazienti. E' intanto possibile che i registri tumori possano non avere

For the interpretation of the data sheets

Introduction

In brief, survival is defined as the proportion of patients alive within a certain time interval or, from the point of view of the patient, the probability of surviving the disease for a specified amount of time. Although the idea behind survival measures is quite simple, there are several methods used to estimate survival.

Which survival?

*Let us consider, for instance, the most basic measure, **observed survival**, which is based on the simplest definition of survival: the probability of being alive after a certain interval of time. In this case, all deaths occurring within that interval contribute to the calculation of observed survival (by reducing it).*

There are some issues in observed survival when used for a population affected by disease. Cancer patients are at risk of dying from this disease, but also from all other causes that affect the population free of the specific cancer under study. In particular, observed survival is necessarily lower among older patients than among younger patients due partly to the effect of higher mortality for other causes among elderly subjects. It follows that a more appropriate measure should take into account only deaths attributable to the cancer under study, excluding non-cancer deaths.

*This is why another measure, **net survival**, is used. Net survival is the probability of survival in the hypothetical, but unrealistic, situation where the cancer under study is the only possible cause of death.*

It is often impossible to exclude non-cancer deaths even if death certificates are available. A number of death certificates may be missing, or descriptions reported in death certificates may be inaccurate, with small effects on cancer-specific mortality of both underestimation (when death is attributed to other causes) and overestimation (when cancer-specific death is assigned only because the patient was affected by cancer).

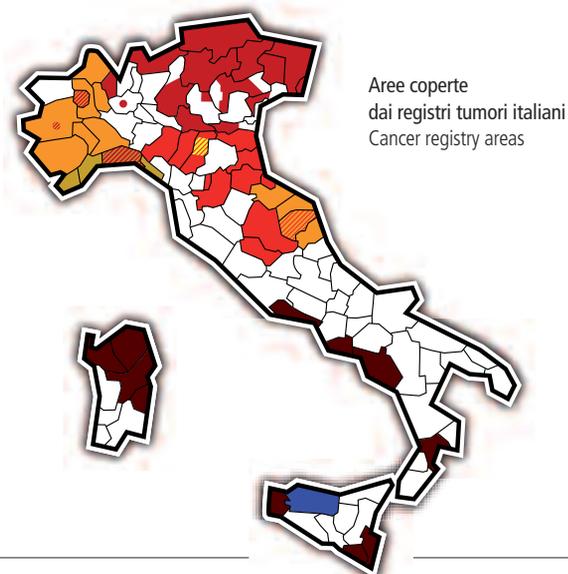
accesso a taluni certificati di decesso, oppure questi riportino informazioni a volte poco accurate, con piccoli effetti sia di sottostima della mortalità tumorale (questo accade quando il certificato attribuisce erroneamente il decesso ad altre cause), sia di sovrastima (quando, in mancanza di informazioni, viene attribuito un decesso tumorale in considerazione del fatto che il paziente era affetto da neoplasia). Anche se, fortunatamente, episodi di errata attribuzione dei certificati di decesso sono rari, sono comunque tali da poter influenzare in modo sensibile il calcolo della sopravvivenza basata sulle cause di decesso o **sopravvivenza causa-specifica**. Va inoltre considerato che, in generale, la decisione di attribuire una causa di decesso al tumore o a cause completamente estranee allo stesso non è di univoca risoluzione. Si prenda per esempio il suicidio o la morte per secondo tumore: questi decessi sono in qualche misura correlabili al tumore in esame? E' possibile, su grandi popolazioni, distinguere tra i decessi di pazienti *con* tumore e i decessi *per* tumore?

La **sopravvivenza relativa** è un metodo particolarmente usato dai registri tumori di popolazione per stimare la sopravvivenza netta senza fare uso delle informazioni sulla causa di decesso. L'ipotesi alla base della sopravvivenza relativa è che la mortalità dei pazienti affetti da uno specifico tumore possa essere divisa in due ambiti, tra loro non correlati: la mortalità per lo specifico tumore e la mortalità per le altre cause. Dal punto di vista metodologico, la sopravvivenza relativa è un rapporto tra la sopravvivenza osservata nel gruppo dei pazienti (che, come detto, comprende tutte le cause di decesso) e la **sopravvivenza attesa** di una popolazione generale di riferimento con stesse caratteristiche di genere ed età dei pazienti, ma non affetta dal tumore in esame. Mentre il gruppo di pazienti può manifestare sia mortalità per il tumore sia per tutte le altre cause, la popolazione generale, essendo teoricamente priva del tumore in esame, può manifestare mortalità solo per cause diverse da questa malattia. Sotto queste ipotesi, la sopravvivenza relativa esprime quindi una misura dell'eccesso di mortalità legato alla diagnosi tumorale rispetto alla popolazione generale. Una sopravvivenza relativa inferiore al 100% indica pertanto che, durante un determinato intervallo di tempo, la mortalità del gruppo dei pazienti è stata superiore a quella della popolazione generale di riferimento. Questa mortalità in eccesso viene attribuita totalmente al tumore in esame e, per questo motivo, la sopravvivenza relativa è considerata uno stimatore della sopravvivenza netta teorica. Al contrario della sopravvivenza osservata, una sopravvivenza relativa pari al 100% non indicherebbe l'assenza di decessi nel gruppo dei pazienti ma, più propriamente, l'osservazione della medesima mortalità nel gruppo dei pazienti e nella popolazione generale di riferimento.

Although misclassified death certificates are rare, they can significantly influence cause-specific survival. Moreover, it is difficult to unequivocally establish whether a death is entirely due to cancer or to other causes. Suppose a patient commits suicide or dies for a subsequent tumour: are these to be considered deaths due to cancer? Is it possible to distinguish, for an entire population, between the deaths of cancer patients and deaths due to cancer?

Relative survival is commonly reported by population-based cancer registries to estimate net survival without using information on cause of death. The assumptions underlying relative survival is that cancer patient mortality can be divided into two independent forces: mortality from the specific form of cancer, and mortality from all other causes. In practice, relative survival is a ratio of the observed survival in a group of patients (which, as mentioned, is subject to all possible causes of death) to the expected survival of a general population similar to the patient group in such characteristics as gender and age, but free of the specific disease under study. While the group of patients may experience both cancer and all other-causes mortality, the general population, being virtually free of the specific cancer, can only die for all other causes. Relative survival is then a measure of the excess mortality experienced by cancer patients compared to the general population.

A relative survival of less than 100% indicates that, during a specified interval, mortality in the patient group exceeded that of the general population. This excess mortality is entirely attributed to the cancer; for this reason relative survival is used to estimate net survival. Furthermore, a relative survival equal to 100% does not indicate the absence of deaths but, more precisely, that mortality in the patient group was equal to that in the general population.



Il grafico della sopravvivenza relativa cumulativa

La sopravvivenza dipende da quanto tempo è passato dalla data di diagnosi. Nella pratica ci si riferisce a una misura sintetica di questo andamento, chiamata **sopravvivenza relativa cumulativa**, calcolata a una certa distanza di tempo dalla diagnosi. Se la distanza di tempo di nostro interesse corrispondesse a 5 anni e la sopravvivenza fosse calcolata separatamente anno per anno, la sopravvivenza relativa cumulativa sarebbe interpretabile come probabilità di sopravvivere al tumore per almeno 5 anni e, quindi, ottenuta “cumulando” (moltiplicando) le probabilità di sopravvivere il primo anno, il secondo anno eccetera, fino al quinto anno. L'andamento della sopravvivenza cumulativa assume generalmente una forma non dissimile da quella mostrata in figura. Si noti che nella pratica, così come in questo volume, quando si fa riferimento a una sopravvivenza calcolata a distanza di tempo dalla diagnosi si intende implicitamente una sopravvivenza in forma cumulativa e pertanto questo termine verrà omesso.

Come si legge il grafico?

La figura mostra l'andamento della sopravvivenza relativa nei 5 anni dopo la diagnosi dei pazienti con tumore diagnosticato nel periodo 2000-2004; la fonte è il pool dei 31 registri tumori italiani. Nell'esempio, la sopravvivenza relativa alla fine del primo anno dalla diagnosi è stata del 77%, la sopravvivenza relativa alla fine del terzo anno dopo la diagnosi è stata del 65%, mentre a 5 anni dalla diagnosi è stata del 61%.

Come si interpreta il grafico?

La sopravvivenza relativa a distanza di 5 anni è molto importante in quanto rappresenta la più comune misura sintetica usata per dare indicazioni sulla prognosi a breve termine. La sopravvivenza calcolata per un periodo più lungo (a 10 anni soprattutto) viene considerata al fine di indicazioni di prognosi a più lungo termine e verrà mostrata successivamente.

In questo esempio si osserva che alla fine del primo anno il 77% dei pazienti sopravvive al tumore, ovvero il 23% dei decessi è ritenuto attribuibile unicamente alla causa tumorale, in quanto eccede la mortalità osservata nella popolazione generale. Generalmente la curva tende, negli anni successivi, a diminuire la propria pendenza, segno che gli eccessi di mortalità iniziano a diminuire e che la prognosi dei pazienti si avvicina sempre di più alla prognosi della popolazione. In questo esempio succede esattamente così, tan-

Cumulative relative survival

*Survival depends on the time elapsed from the date of diagnosis. A summary measure of relative survival is **cumulative relative survival**, that is computed after a certain interval from diagnosis. Given a five-year distance from diagnosis and calculating survival separately each year, the five-year cumulative relative survival can be interpreted as the proportion of patients surviving cancer 5 years after diagnosis and can, therefore, be obtained by “cumulating” (multiplying) the survival probability for the first year, second year, and so forth, up to five years. The plot of cumulative relative survival is similar to that shown in the figure. Note that, in practice, when referring to survival as a function of time from diagnosis, the term “cumulative” is implicit and will be omitted.*

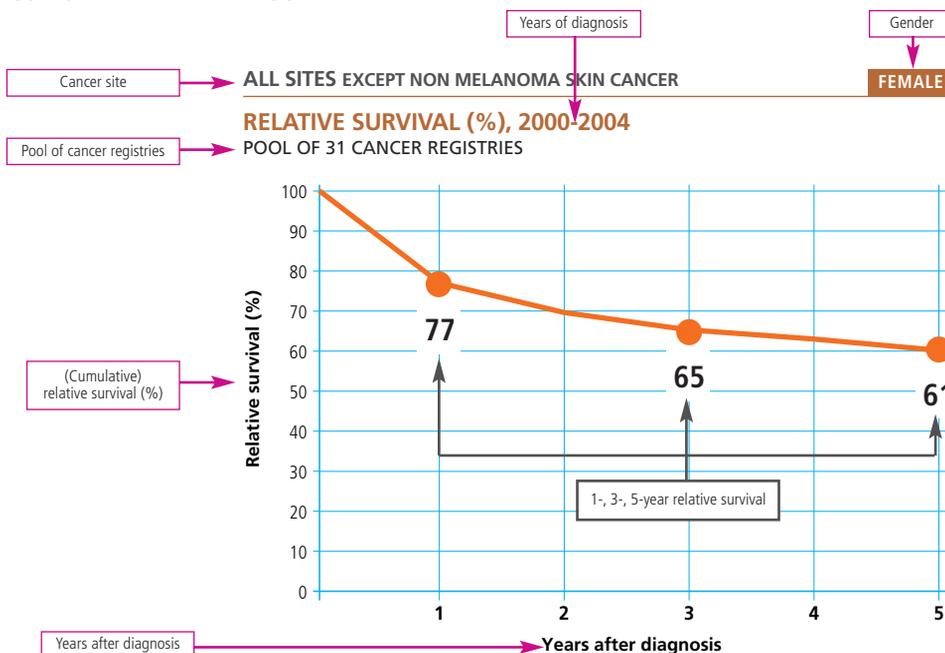
How to read this graph?

The figure shows a plot of relative survival up to 5 years after diagnosis for cancer patients diagnosed in 2000-2004. The source is the pool of 31 Italian cancer registries. In this example, relative survival at the end of the first year after diagnosis was 77%. Relative survival at the end of the third year after diagnosis was 65%, while at 5 years after diagnosis it was 61%.

How to interpret the graph?

Relative survival after five years is very important because it is the most common single measure of short-term survival. Relative survival after longer periods (mainly 10 years) is useful for measuring long-term survival and will be shown later. In this example, 77% of patients survive cancer the first year, i.e., 23% of the deaths was attributed to cancer since it exceed the mortality of the general population. Usually, the curve flattens out in the following years, indicating that excess mortality is decreasing and that the life-expectancy of patients is becoming closer to that of the general population. In this example, the survival

CUMULATIVE RELATIVE SURVIVAL



to che la curva tende quasi ad appiattirsi, il che significa che la mortalità in eccesso riscontrata, per esempio nel corso del quinto anno, non è molto superiore allo 0 e che, quindi, la sopravvivenza dei soggetti nel corso del quinto anno si avvicina al 100% (stessa mortalità della popolazione generale).

Non sempre però l'andamento è così netto: a volte, come per i tumori della mammella, non è identificabile una netta diminuzione della mortalità in eccesso (la curva non tende ad appiattirsi), segno che la malattia continua a produrre effetti sensibili anche a distanza di tempo dalla diagnosi. L'introduzione di una grandezza, chiamata sopravvivenza condizionata, che verrà riportata in seguito, aiuterà a descrivere meglio anche questi fenomeni.

curve tends to flatten, which means that excess mortality in the fifth year, for instance, is approaching zero and this results in an interval-specific relative survival, during the fifth year, close to 100% (i.e., the same mortality as the general population).

The plot is not always so clear. Sometimes, as in the case of breast cancer, there is no clear decrease in excess mortality (the survival curve does not flatten), indicating that the disease under study continues to cause deaths even long after diagnosis. Another measure, conditional survival, allows us to better describe these cases.

Il grafico della sopravvivenza relativa per età

La sopravvivenza per tumore dipende dall'età; per mostrare questo effetto la sopravvivenza relativa a 5 anni è quindi stata calcolata separatamente per classi di età alla diagnosi.

Come si legge il grafico?

In figura è riportata la sopravvivenza relativa a 5 anni dalla diagnosi dei pazienti con tumore diagnosticato nel periodo 2000-2004, la fonte è il pool dei 31 registri tumori italiani. Nell'esempio, la sopravvivenza relativa a 5 anni dalla diagnosi è stata pari al 63% per i soggetti con età compresa tra 15 e 44 anni, al 61% nella fascia 45-54 anni, al 54% nella fascia 55-64 anni, al 44% nella fascia 65-74 anni e al 27% per i soggetti con età tra 75 e 99 anni.

Come si interpreta il grafico?

L'effetto dell'età è spesso molto importante e la comparazione della sopravvivenza riscontrata per fascia di età esprime una sintesi di molti effetti, che generalmente si manifestano con un incremento più o meno graduale della probabilità di morte per tumore all'aumento dell'età del paziente. Questi effetti sono legati, prima di tutto, allo stato generale del paziente e, di riflesso, alle possibilità terapeutiche. La presenza di altre condizioni morbose può ovviamente aggravare il decorso della malattia o rendere subottimale il trattamento. Molti altri aspetti influenzano l'andamento della sopravvivenza per età: si pensi alle campagne di screening di popolazione che tendono ad anticipare la diagnosi (e quindi migliorare la sopravvivenza)

Relative survival by age

Cancer survival depends on age; in order to show this, 5-year relative survival was plotted by age at diagnosis.

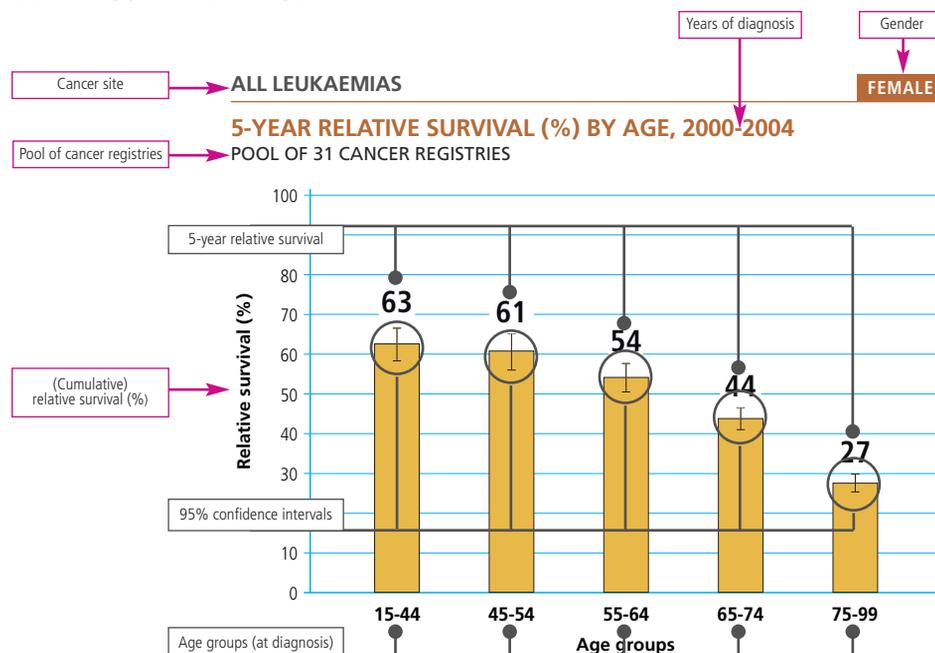
How to read this graph?

The figure shows 5-year relative survival for cancer patients diagnosed in 2000-2004. The source is the pool of 31 Italian cancer registries. Five-year relative survival was 63% for patients aged between 15 and 44 years, 61% for the 45-54 age group, 54% for the 55-64 age group, 44% for the 65-74 age group, and 27% for patients aged between 75 and 99 years.

How to interpret the graph?

The effect of age is often relevant. The pattern of survival by age summarizes the effect of increase in the probability of death with an increase in patient age. Differences in survival are related, first of all, to the general condition of the patient and, consequently, to treatment options. Comorbid conditions influence prognosis and the probability of receiving suboptimal treatment. The pattern of relative survival by age is influenced by many other aspects: population screening programmes, for instance, advance the time of diagnosis (therefore improving survival estimates) in the target

RELATIVE SURVIVAL BY AGE



in fasce di età candidate. Per esempio, nelle aree dove è attivo uno screening per i tumori della mammella e del colon retto è atteso un beneficio a favore delle fasce adulte (50-69 anni). In alcune circostanze, come nel caso dei tumori della mammella femminile, l'età precoce di insorgenza può identificare tumori a comportamento più aggressivo al di là dell'indubbio effetto anche di forme familiari o genetico-ereditarie.

Il grafico dei confronti nazionali

Quando si confronta la sopravvivenza di due popolazioni diverse è possibile che alcune differenze siano spiegate semplicemente da una differente distribuzione per età; come osservato precedentemente, popolazioni più anziane tenderanno ad avere una prognosi più severa e popolazioni più giovani saranno spesso associate a sopravvivenze più elevate. Per questo motivo è stata introdotta un'ulteriore variante: **la sopravvivenza relativa standardizzata per età**. Questa è ancora una sopravvivenza relativa, ma in essa il peso delle classi di età viene ripartito in modo artificioso secondo una distribuzione standard. In questo modo è possibile confrontare le sopravvivenze più chiaramente.

Come si legge il grafico?

La figura mostra la sopravvivenza relativa standardizzata per età a 5 anni dalla diagnosi, per macroarea e per il pool dei registri tumori. Nell'esempio riportato, la sopravvivenza a 5 anni è pari al 61% nel Nord-Ovest, al 61% nel Nord-Est, al 61% nel Centro Italia e al 57% nel Sud. Mediamente la sopravvivenza a 5 anni riscontrata nel Pool dei registri tumori è del 60%.

Come si interpreta il grafico?

Come noto, la sopravvivenza può dipendere da fattori territoriali; la qualità dell'offerta sanitaria, che include l'efficacia delle strategie di prevenzione primarie e secondarie e la qualità del percorso diagnostico-terapeutico, ha un'indubbia influenza su di essa. L'analisi della sopravvivenza per area geografica ha quindi lo scopo di fornire un'indicazione, seppur sommaria, dell'impatto di questi aspetti, senza dimenticare l'influenza di altri fattori, generalmente diversi a seconda del tipo di tumore, come la prevalenza di alcuni fattori di rischio o di caratteristiche socio-economiche.

Allo stesso modo del grafico precedente, sono indicati anche gli intervalli di confidenza

age groups. Active breast or colorectal cancer screenings are expected to improve prognosis of participants (50-69 years). In some cases, i.e., female breast cancer, the early age of onset may identify more aggressive cancers, as well as genetic or hereditary diseases.

National comparisons

*When comparing survival of two different populations, some differences can be explained simply by different age distributions; older populations are more likely to have a severe prognosis, and younger populations are often associated with higher survival rates. For this reason another measure was introduced: **age-standardized relative survival**. In this type of relative survival, the weight of age groups is normalized according to a standard distribution. Age-standardization makes it easier to compare survival in different populations.*

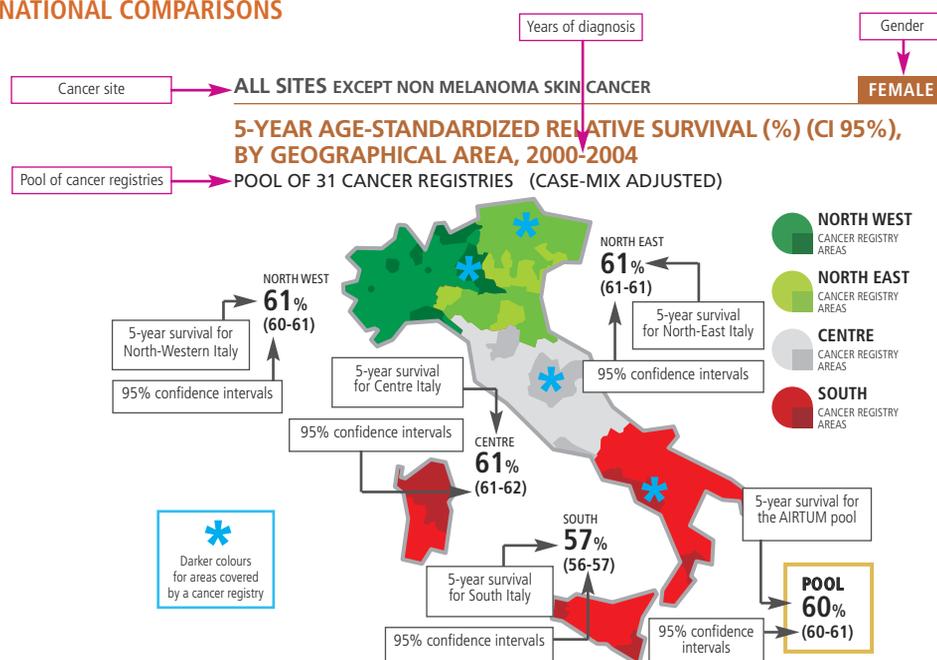
How to read this graph?

The figure above shows the 5-year age-standardized relative survival for the four macroareas of Italy and for the pool of Italian cancer registries. In the North-West of Italy 5-year survival was 61%, in the North-East it was 61%, in central Italy it was 61%, and in the South it was 57%. Overall, 5-year survival in the pool of Italian cancer registries was 60%.

How to interpret the graph?

Survival may also depend on local factors: survival is definitely influenced by the quality of healthcare, including the efficacy of primary and secondary prevention strategies and, in general, the quality of both diagnosis and treatment. Survival analysis by geographical area is therefore useful to measure some of these aspects, as well as the influence of other cancer-specific factors, such as the prevalence of certain risk factors or socioeconomic disparities.

NATIONAL COMPARISONS



(IC) che esprimono l'incertezza della stima tramite un intervallo di valori plausibili. Quando gli intervalli di confidenza non si sovrappongono (come nel caso della sopravvivenza del Sud e del pool dei registri), si può concludere che questa differenza sia statisticamente significativa.

As in the previous graph, confidence intervals (CI) are shown, expressing the uncertainty of the estimate in a range of plausible values. If the confidence intervals do not overlap (e.g., survival in the South and in the AIRTUM Pool), then estimated survival ratios are significantly different.

Grafico dell'andamento della sopravvivenza relativa

Anche l'andamento temporale ha un grande impatto sulla sopravvivenza. Nel corso degli anni, sono migliorate le tecniche diagnostiche e quelle terapeutiche e, di conseguenza, la sopravvivenza ne beneficia in modo sensibile per alcuni tumori. I dati a disposizione consentono di osservare la sopravvivenza relativa a 5, 10 e 15 anni dalla diagnosi, a partire dagli anni Novanta, per almeno 11 dei 31 registri tumori. Per questi si è inoltre stimata la sopravvivenza che ancora non è osservabile (per esempio, la sopravvivenza a 10 anni dei tumori diagnosticati nel 2002-2004 o la sopravvivenza a 5 anni dei tumori diagnosticati nel 2005-2007) grazie alla tecnica della sopravvivenza ibrida.

Come si legge il grafico?

Dall'esempio si osserva come l'andamento della sopravvivenza relativa a 5 e 10 anni dalla diagnosi sia in aumento pressoché costante. Si stima che, per gli anni 2005-2007, la sopravvivenza relativa sarà del 64% a 5 anni dalla diagnosi, del 55% a 10 anni dalla diagnosi e del 45% a 15 anni dalla diagnosi.

Come si interpreta il grafico?

L'andamento della sopravvivenza relativa indica in prima battuta l'impatto dell'evoluzione delle potenzialità terapeutiche e diagnostiche. Il bilanciamento tra questi due aspetti dipende dal tipo di neoplasia considerata; in generale, è comunque lecito aspettarsi incrementi graduali della sopravvivenza, almeno per le neoplasie a prognosi non severa. Esistono taluni casi in cui gli andamenti però sono fortemente condizionali dall'anticipazione diagnostica legata in particolare agli screening organizzati. Per alcuni tumori, come quelli della prostata e della tiroide, l'andamento della sopravvivenza è fortemente influenzato dall'introduzione di tecniche diagnostiche che hanno aumentato in modo drammatico l'incidenza di tumori piccoli e piccolissimi, alcuni dei quali, probabilmente, non si sareb-

Time trend of relative survival

Improvement in both diagnostic and therapeutic techniques could have a significant impact on the prognosis for some cancers. Five-, 10- and 15-year relative survival figures can be calculated starting from the nineties for at least 11 of the 31 Italian cancer registries. The hybrid survival approach makes it possible to project survival that is not assessable using traditional methods (for instance, 10-year survival for cancers diagnosed in 2002-2004, or 5-year survival for cancers diagnosed in 2005-2007).

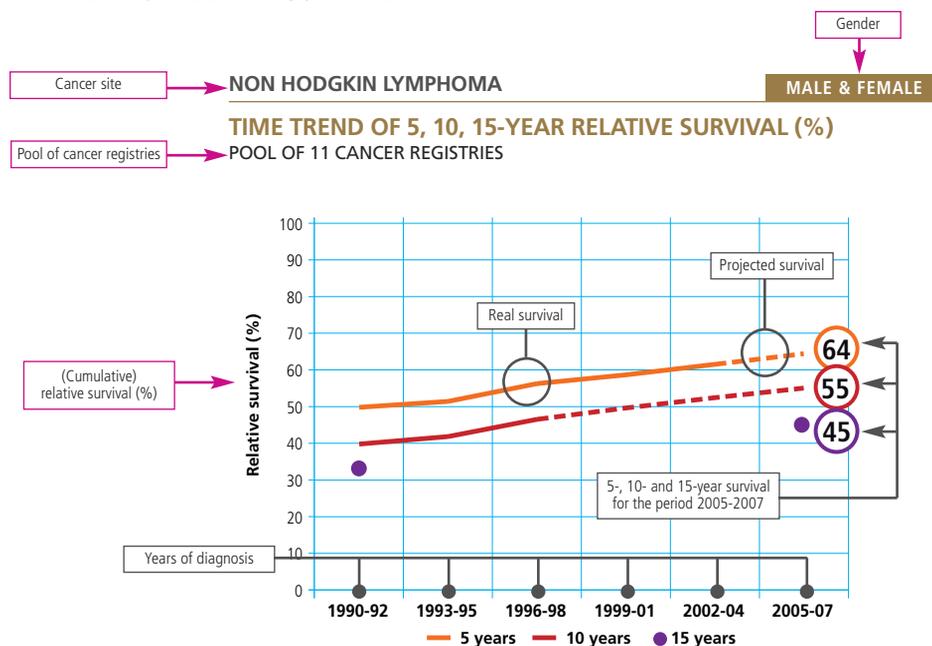
How to read this graph?

The previous chart shows a steadily increasing trend for 5- and 10-year relative survival. It is estimated that for 2005-2007, relative survival will be 64% after 5 years from diagnosis, 55% after 10 years, and 45% after 15 years.

How to interpret the graph?

The time trends mainly indicate the impact of improvement in diagnostic and therapeutic procedures. The weight of these two aspects depends on the cancer under study. In general, however, we expect gradual increases in survival, at least for cancer with more favourable prognosis. In some cases, the reported trends are influenced by preventive policies, such as screening programmes. For some cancers, i.e., prostate and thyroid cancers, the pattern of survival is strongly biased by the introduction of diagnostic techniques that caused an increased incidence of

TIME TREND OF RELATIVE SURVIVAL



bero mai manifestati nel corso della vita del paziente. Ovviamente questi ultimi aspetti causano una difficoltà nell'interpretazione degli andamenti.

cancers that are indolent and are not likely to ever become symptomatic during patient lifetime. Obviously, these aspects make interpretation of time trends difficult.

Grafico della sopravvivenza condizionata

Come già accennato, la monografia presenta una misura di sopravvivenza ulteriore, detta **sopravvivenza condizionata**, che esprime la probabilità di sopravvivere ulteriormente alla malattia, dopo un determinato periodo dalla diagnosi. In pratica vengono presentate due sopravvivenze condizionate: la sopravvivenza relativa a 5 anni condizionata a essere sopravvissuto a un anno dalla diagnosi, e la sopravvivenza relativa a 5 anni condizionata a essere sopravvissuto a 5 anni dalla diagnosi. Queste due misure riflettono l'ulteriore probabilità di sopravvivere alla malattia per altri 5 anni, essendo sopravvissuto almeno un anno e 5 anni rispettivamente.

Come si legge il grafico?

Nell'esempio si osserva come la probabilità di sopravvivere ulteriori 5 anni per chi è sopravvissuto almeno un anno è del 58% in media e del 59% per tutte le macroaree escluso il Nord-Ovest, dove è pari al 55%.

La probabilità di sopravvivere ulteriori 5 anni per chi è già sopravvissuto almeno cinque anni è pari all'89% in media, essendo pari all'85% per il Nord-Ovest e il Sud, all'91% per il Nord-Est e all'86% per il Centro.

Come interpretare il grafico?

Come già osservato, gli eccessi di mortalità dopo il primo anno tendono generalmente a contrarsi e avvicinarsi allo zero. Ne consegue che la sopravvivenza condizionata a 5 anni dopo un anno dalla diagnosi e, soprattutto, dopo 5 anni dalla diagnosi siano più favorevoli della sopravvivenza relativa calcolata al momento della diagnosi.

Se un paziente è sopravvissuto almeno un anno, si è verosimilmente lasciato alle spalle gran parte del rischio di decesso attribuitogli al momento della diagnosi: ne consegue che la prognosi della malattia, sempre espressa come probabilità di sopravvivere altri 5 anni, sarà più elevata, e lo sarà ancora di più dopo essere sopravvissuto almeno 5 anni.

Il raggiungimento e il mantenimento di una sopravvivenza relativa cumulata sostanzial-

Conditional survival

As already mentioned, the monograph presents a further measure of survival, **conditional survival**. Conditional survival expresses the probability of surviving for an additional amount of time once the person has survived a given amount of time. In practice, we present two types of conditional survival: conditional 5-year relative survival after having survived 1 year, conditional 5-year relative survival after having survived 5 years. These two measures are the probability of surviving the disease an additional 5 years after having survived at least one year and 5 years, respectively.

How to read this graph?

The figure shows that the probability of surviving an additional 5 years for patients who have already survived at least one year, is 58% for the AIRTUM pool and 59% for all macroareas except North-West, where it is 55%.

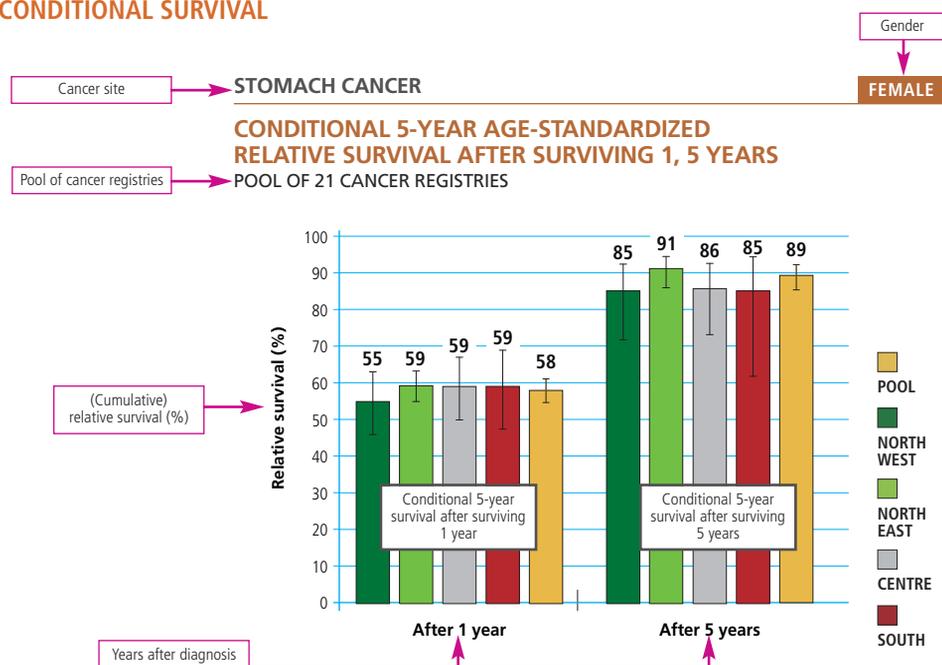
The probability of surviving an additional 5 years for patients who have survived at least five years is 89% for the AIRTUM pool, 85% for the North-West and the South of Italy, 91% for the North-East and 86% for the Centre.

How to interpret the graph?

As mentioned before, the excess mortality curve after the first year will generally, although not always, flatten out and approach zero. It follows that 5-year conditional survival after one year of diagnosis, and especially after 5 years of diagnosis, is higher than relative survival computed from the date of diagnosis.

If a patient has already survived one year, his individual risk of

CONDITIONAL SURVIVAL



mente invariata nel tempo indica che il gruppo dei pazienti in esame ha acquisito un rischio di decesso comparabile alla popolazione generale, che, si ricorda, è teoricamente priva del tumore. Questa condizione, se mantenuta per un ragionevole intervallo di tempo dalla diagnosi, segnala la possibile uscita di alcuni pazienti dalla condizione di malattia tumorale o, in altre parole, il raggiungimento della guarigione. Usando la sopravvivenza condizionata, questa situazione potrebbe essere raggiunta quando il valore della stessa approssimasse il 100%.

Si noti che la misura della sopravvivenza condizionata è indubbiamente utile, ma approssimativa, in quanto espressione solamente della velocità con la quale la sopravvivenza cala e deve essere interpretata tenendo sempre in considerazione il valore della sopravvivenza al momento della diagnosi o, meglio ancora, del suo andamento nel corso degli anni successivi alla diagnosi.

Sopravvivenza di popolazione vs sopravvivenza basata su studi clinici

Dalla ricerca di base alla clinica

Da diversi anni si riconosce la necessità che la ricerca di base, in particolare quella oncologica, sia caratterizzata da una valenza di tipo traslazionale, ovvero che gli avanzamenti delle conoscenze siano sempre più fruibili a livello clinico. Grazie anche alla mole di finanziamenti allocati a favore della ricerca caratterizzata da questa impostazione, il passaggio dalla ricerca di base alla clinica, se non del tutto compiuto, è in fase di spiccato avanzamento, come testimoniato dalla gran quantità di articoli scientifici, *review* e metanalisi prodotti in questo ambito.

Dalla clinica alla sanità pubblica

Secondo lo stesso paradigma, sembrerebbe altrettanto cruciale il perseguimento di un'ulteriore fase che dalla clinica muova verso la sanità pubblica. Questo passaggio può realizzarsi facendo tesoro dei risultati della ricerca epidemiologica, per sua natura deputata allo svolgimento di attività di monitoraggio e controllo delle malattie non rivolta ai singoli individui, ma alla popolazione generale, nello specifico quella affetta da patologia neoplastica. Per quanto riguarda il tema della sopravvivenza oncologica, l'epidemiologia, grazie all'azione dei registri tumori di popolazione, produce una copiosa letteratura scientifica sia a livello nazionale, sia a livello internazionale (vd. reportistica SEER¹ e pubblicazioni del progetto EURO CARE²). Occorre però tener presente che i dati di sopravvivenza derivati dagli studi di popolazione possono differire in modo piuttosto rilevante dai dati raccolti nel corso di studi clinici.

Due approcci a confronto

Dal confronto tra i due approcci (tabella 1) si nota che la sopravvivenza di popolazione è sistematicamente inferiore a quella osservata negli studi clinici, in particolare per le sedi neoplastiche a prognosi peggiore.³

Bisogna infatti considerare che la sopravvivenza di popolazione riflette, oltre alla disponibilità, anche l'accessibilità al percorso

death due to cancer is likely to be much reduced; it follows that the prognosis of the disease, expressed as the probability of surviving an additional 5 years, will be higher, and higher still after the patient has survived at least 5 years.

When constant cumulative relative survival is reached and maintained over time, this indicates that the patient group has the same risk of death as the general population (which is theoretically free of cancer). This condition, if maintained after a reasonable number of years from diagnosis, indicates that a fraction of the patient group has escaped the disease conditions or, in other words, has been successfully cured. Using conditional survival, this condition is reached if the 5-year relative survival approaches 100%. It should be noted that the conditional survival measure is useful but approximate, since it merely reflects the slope of change in survival values. Conditional survival should always be interpreted considering relative survival computed from the date of diagnosis or, even better, its pattern over time.

Population-based survival vs. clinical-based cancer survival statistics

From bench to bedside

Special emphasis is today laid by health authorities, health professionals, and patient organizations on the need for enhancing translational research. The well-known phrase "from bench to bedside" suggests that expectations are placed on early applicability in clinical practice of the results of basic research, in order to provide more effective therapies or improve the quality of life for cancer patients. Efforts were therefore focused by funding agencies on supporting research projects targeting a translational approach. As a consequence, a huge and growing body of articles on clinical trials, reviews, and meta-analysis addressing evidence on improvements in cancer treatment has been published and is available from electronic libraries of medicine. It can thus be concluded that the translational process from the research to clinical practice has been successfully fostered.

From clinics to public health

A further step should however be considered, i.e., the translational phase "from clinical practice to public health". Epidemiology, whose role is to monitor and control diseases in the general population, could play a crucial role in this process.

Epidemiological studies have paid great attention to the issue of population-based survival from cancer. This has resulted in many publications, such as those from the SEER¹ and EURO CARE projects.² In Italy, population-based cancer registries (CRs) have progressively enlarged their focus from merely providing incidence and mortality data in their areas of coverage, to overall monitoring of cancer burden, including additional indicators such as prevalence and survival.

Two different approaches

Differences between population-based and clinical series cancer survival are shown in Table 1.

The two different approaches lead to several differences in results;

Population-based cancer survival statistics	Survival statistics from clinical studies
Data include all cases without any selection	Data include only a selection of cases with specific characteristics
Survival estimates can be read as a local and national indicator for health-care system evaluation	Survival estimates are related to the effect of a specific treatment or diagnostic factor
Survival estimates are "representative" but not "explanatory"	Survival estimates are "explanatory" but not "representative"

Tabella 1. Caratteristiche differenziali tra sopravvivenza su base di popolazione e sopravvivenza da studi clinici

Table 1. Comparison between population-based and clinical study cancer survival statistics.

diagnostico-terapeutico. Se per un verso la ricerca avanza ininterrottamente, dall'altro non sempre i risultati sono fruibili da tutti. Ciò può avvenire per ragioni diverse, quali la complessità dei protocolli e i loro costi sia per l'individuo sia, più di frequente, per la collettività. Occorre inoltre tener conto delle caratteristiche intrinseche della popolazione generale, che non è omogenea ma composta da strati con differenti caratteristiche socioculturali, opportunamente identificabili con specifici indicatori, quale per esempio l'indice di deprivazione.

Di conseguenza, accanto a esempi di eccellenza assistenziale, coesistono condizioni di carenza con induzione di fenomeni di migrazione sanitaria.

In ambito oncologico, per esempio, l'efficacia di programmi di screening è valutata in base a diversi parametri – variazioni di mortalità *in primis* – e bisogna dunque ritenere che la loro diversa diffusione influenzi le variazioni geografiche della sopravvivenza (si tralasciano considerazioni sul peso di fattori di distorsione, intrinseci alle attività di screening).^{3,4}

In definitiva si può affermare che la sopravvivenza su base di popolazione è adatta per valutare l'efficacia complessiva dei sistemi sanitari e per il loro confronto nelle diverse realtà nazionali e internazionali. Tale indicatore è utilizzabile anche per stimare la prevalenza, ovvero il numero di pazienti con pregressa diagnosi di tumore presenti in una popolazione e che hanno bisogno di assistenza ai vari livelli. La sopravvivenza di popolazione è quindi un dato indispensabile per la programmazione sanitaria e la pianificazione dei servizi.

Si auspica quindi che i ricercatori di ambito biomedico si confrontino con i dati di sanità pubblica e si interessino alle effettive ricadute sulla collettività del proprio lavoro, così come è opportuno che i clinici utilizzino tali conoscenze anche in relazione alle peculiarità sociali e culturali dei loro pazienti.

Dal canto loro, gli epidemiologi, per ottimizzare il proprio ruolo verso gli altri attori della sanità, dovrebbero arricchire sempre più le informazioni generali con ulteriori dati sullo stato di avanzamento del tumore alla diagnosi, sui fattori biologici e sulle tipologie dei trattamenti con studi ad alta risoluzione.

for instance, population-based survival is systematically lower than survival from patients included in clinical trials, particularly for cancer sites with a worse prognosis.³ Actually, not all patients are cured according to the protocols developed for the most up to date clinical trials. Cost and complexity of the diagnostic and therapeutic protocols are an obstacle for equal access of all cancer patients to optimal care and state-of-the-art health services. Moreover, survival data from populations characterized by different demographic and socioeconomic conditions might significantly differ, as shown by specific indicators, such as the deprivation index. Also, specific investment policies of the health care systems, as well as their different efficiency in different geographical areas are potential factors affecting survival, leading to patient migration between regions.

Implementation of screening programmes is another factor potentially affecting population-based cancer survival figures. Even though mortality reduction remains the principal outcome indicator of screening activities, lead-time bias and selection of cancer cases with a better prognosis are well known major effects of secondary prevention, thus affecting cancer survival in the screened populations.^{3,4}

These considerations suggest that population-based survival is particularly suitable to evaluate the overall effectiveness of health systems and to make national and international comparisons. Population-based survival estimates are also used to estimate prevalence, i.e., the number of patients with a diagnosis of cancer in need of care at various levels. Consequently, they provide a major indicator in public health planning.

Cancer care health authorities, researchers, and health professionals should be well aware of the actual impact of research findings on the general population and of possible inequalities caused by patients' socioeconomic status. Last but not least, epidemiologists should continuously improve the timeliness and quality of their reports, providing "high resolution" data on biological factors, stage, and type of treatment, thus playing a role in cancer control somewhat similar to that which ancient cartographers played for sailors.

Bibliografia/References

1. <http://seer.cancer.gov/>
2. <http://www.eurocare.it/>
3. Zanetti R, Falcini F, Simonato L, Vercelli M. La sopravvivenza per tumore in Italia negli anni Novanta: l'importanza dei dati di popolazione. *Epidemiol Prev* 2001, 25 (3) suppl: 1-8.
4. Ponz de Leon M. Introduzione. I tumori in Italia, Rapporto 2007: Sopravvivenza. AIRTUM Working Group. *Epidemiol Prev* 2007, 31 (1) suppl: 10-11.



SCHEDE SPECIFICHE PER TUMORE CANCER-SPECIFIC DATA SHEETS

■ Tumore della testa e del collo/Head and neck cancer (M, F, MF)	68
■ Tumore delle ghiandole salivari/Salivary gland cancer (MF)	71
■ Tumore dell'esofago/Oesophagus cancer (MF)	72
■ Tumore dello stomaco/Stomach cancer (M, F, MF)	73
■ Tumore dell'intestino tenue/Small intestine cancer (MF)	76
■ Tumore del colon/Colon cancer (M, F, MF)	77
■ Tumore del retto/Rectum cancer (M, F, MF)	80
■ Tumore del colon retto/Colon rectum cancer (M, F, MF)	83
■ Tumore del fegato/Liver cancer (M, F, MF)	86
■ Tumore della colecisti e delle vie biliari/ Gallbladder and extrahepatic bile ducts cancer (M, F, MF)	89
■ Tumore del pancreas/Pancreas cancer (M, F, MF)	92
■ Tumore della laringe/Larynx cancer (M, F, MF)	95
■ Tumore del polmone/Lung cancer (M, F, MF)	98
■ Tumore dell'osso/Bone cancer (MF)	101
■ Melanoma cutaneo/Skin melanoma (M, F, MF)	102
■ Mesotelioma/Mesothelioma (MF)	105
■ Sarcoma di Kaposi/Kaposi sarcoma (MF)	106
■ Tumore dei tessuti molli/Soft tissue cancer (MF)	107
■ Tumore della mammella femminile/Female breast cancer (F)	108
■ Tumore della cervice uterina/Cervix uteri cancer (F)	109
■ Tumore del corpo dell'utero/Corpus uteri cancer (F)	110
■ Tumore dell'ovaio/Ovary cancer (F)	111
■ Tumore della prostata/Prostate cancer (M)	112
■ Tumore del testicolo/Testis cancer (M)	113
■ Tumore del rene/Kidney cancer (M, F, MF)	114
■ Tumore delle vie urinarie/Other urinary system cancer (MF)	117
■ Tumore della vescica/Urinary bladder cancer (M, F, MF)	118
■ Melanoma dell'occhio/Choroid melanoma (MF)	121
■ Tumore dell'encefalo e del SNC/Brain and central nervous system cancer (M, F, MF) ...	122
■ Tumore della tiroide/Thyroid cancer (M, F, MF)	125
■ Linfoma di Hodgkin/Hodgkin lymphoma (M, F, MF)	128
■ Linfoma non Hodgkin/Non Hodgkin lymphoma (M, F, MF)	131
■ Mieloma/Myeloma (M, F, MF)	134
■ Leucemia linfatica acuta/Acute lymphocytic leukaemia (MF)	137
■ Leucemia linfatica cronica/Chronic lymphocytic leukaemia (MF)	138
■ Leucemia mieloide acuta/Acute myeloid leukaemia (MF)	139
■ Leucemia mieloide cronica/Chronic myeloid leukaemia (MF)	140
■ Leucemie/All leukaemias (M, F, MF)	141
■ TUTTI I TUMORI esclusi i tumori non melanomatosi della cute/ ALL SITES except non melanoma skin cancer (M, F)	144
■ TUTTI I TUMORI esclusi i tumori della vescica e i non melanomatosi della cute/... ALL SITES except non melanoma skin cancer and bladder cancer (M, F)	146