



LA SOPRAVVIVENZA ONCOLOGICA IN ITALIA

CRITICAL APPRAISAL OF SURVIVAL DATA

1 LA SOPRAVVIVENZA ONCOLOGICA IN ITALIA

CRITICAL APPRAISAL OF SURVIVAL DATA

L'analisi della sopravvivenza dei pazienti oncologici, basata su dati di popolazione, ha l'obiettivo di valutare complessivamente l'assistenza (in termini di tempestività di diagnosi e cura, qualità dei servizi ed equità dell'accesso) offerta dal servizio sanitario nazionale ai pazienti affetti da tumore.¹

Il presente capitolo propone una sintesi dei risultati principali suddivisi per sede anatomica, analizza e discute le eterogeneità spaziali e temporali alla luce dei miglioramenti sia nella diagnosi sia nel trattamento dei tumori. Le figure e le tabelle del capitolo riassumono la sopravvivenza netta a 5 anni dei casi diagnosticati tra il 2005 e il 2009 per sede tumorale, la sopravvivenza condizionata, l'andamento per area geografica e i trend temporali. Nei confronti temporali e geografici vengono sempre utilizzate misure standardizzate per età e, se del caso (tumori di tutte le sedi), aggiustate per il case-mix dei tumori analizzati. Nei confronti la significatività statistica è stata valutata mediante gli intervalli di confidenza al 95% delle relative misure. Questo capitolo presenta in maniera sintetica le problematiche riferibili ai tumori solidi; le patologie ematologiche sono trattate in un apposito capitolo della monografia. Poiché il capitolo intende fornire una panoramica generale dei risultati delle analisi della sopravvivenza presentate nella monografia, nelle tabelle e nelle figure si riporta un serie ampia di sedi tumorali, incluse alcune che non sono oggetto di specifici commenti nel testo.

Specifiche schede riassuntive riportano dati dettagliati per le singole sedi tumorali in una successiva sezione della monografia.

SOPRAVVIVENZA COMPLESSIVA PER TUMORI MALIGNI

In Italia, nel 2005-2009, la sopravvivenza netta standardizzata a 5 anni dalla diagnosi per tutte le sedi neoplastiche, escluse vescica e cute, è pari al 51% nel sesso maschile e al 62% nel sesso femminile (differenza statisticamente significativa; Tabella 1). Il dato di sopravvivenza è tutt'altro che omogeneo tra le ripartizioni geografiche dell'Italia. Infatti, in entrambi i generi, è di alcuni punti percentuali significativamente inferiore nel pool dei Registri del Sud Italia rispetto a quelli del Centro-Nord (Tabella 2). Poiché

Analysis of cancer patient survival, based on population data, aims to provide an overall assessment of the care offered by the Italian national health system to cancer patients (i.e., timeliness of diagnosis and care, quality of services, and equity of access).¹ This chapter offers a summary of the main results divided by anatomic site, analysing and discussing the disparity among areas and over time in light of recent improvements in both cancer diagnosis and treatment; further considerations are presented in the other chapters of this monograph. The chapter's figures and tables show 5-year net survival for cases diagnosed between 2005 and 2009 by cancer site, conditional survival, trends by geographical area, and time trends. In comparisons between different time periods and geographical areas, measures have always been standardized by age, and – if applicable (all-site cancer) – adjusted based on the case-mix of the cancers under study. In comparisons, statistical significance was assessed by evaluating the rates' 95% confidence intervals. This chapter presents in brief the issues concerning solid tumours; haematological diseases are treated in a specific chapter of this monograph. Since the chapter's goal is also that of providing an overview of the results of the survival analysis presented in this monograph, we have chosen to report in the tables and figures an ample set of cancer sites, even when they are not specifically addressed by comments in the text.

In subsequent sections of this monograph, specific data sheets provide detailed data for individual cancer sites.

OVERALL SURVIVAL FOR MALIGNANT TUMOURS

In 2009, 5-year standardized net survival in Italy for all cancer sites except bladder and skin was 51% in males and 62% in females (statistically significant difference; Table 1). Survival data are all but homogeneous between the various geographical areas of Italy: in both genders, they are significantly lower, by a few percentage points, in the pools of Southern Italian cancer registries compared to the pools from the Centre-North (Table 2). Since overall survival is calculated as a weighted mean of the various sites (using the weights described in Table 6 of the «Materials and methods» chapter, pp. 205-26), any difference between geographical areas, time periods, and age classes does not depend on composition by primary dis-

la sopravvivenza complessiva viene calcolata come media ponderata delle diverse sedi (utilizzando i pesi descritti nella Tabella 6 del capitolo «Materiali e metodi», pp. 205-26), le eventuali differenze per area geografica, periodo e classe d'età non dipendono dalla composizione per sedi d'insorgenza della malattia, ma dalla sopravvivenza di ogni sede specifica. In particolare, la standardizzazione per età e per tipo di tumore fa sì che la sopravvivenza complessiva più elevata nel Centro-Nord rispetto al Sud, non possa essere spiegata da una diversa struttura per età della popolazione o da un diverso case-mix dei tumori confrontati, ma sia dovuta a una diversa sopravvivenza delle singole sedi tumorali nelle varie aree.

I funnel plot con la sopravvivenza netta standardizzata a 5 anni (grafico E delle schede specifiche per tumore) evidenziano in maniera più articolata la peggior prognosi di tumori nei pazienti residenti al Sud (vd. grafico E della scheda: Tutti i tumori esclusi i tumori della vescica e i non melanomatosi della cute, M e F, pp. 188-91). Infatti, le quattro regioni inserite nello studio (Campania, Puglia, Sardegna e Sicilia) presentano di norma, in particolare tra le donne, sopravvivenze inferiori al valore di riferimento rappresentato dalla sopravvivenza rilevata nel pool dei Registri italiani, anche tenendo conto della diversa precisione delle stime. Tali grafici evidenziano inoltre una rilevante eterogeneità della sopravvivenza tra le regioni del Centro-Nord. In particolare Friuli Venezia Giulia e Liguria, in entrambi i generi, e Piemonte, solo tra gli uomini, presentano valori inferiori al pool italiano, mentre le altre regioni hanno generalmente valori superiori. Queste differenze possono essere ricondotte alla qualità delle cure erogate e alla diversa presenza di attività di screening organizzato e di diagnosi precoce "spontanea" (con una possibile sovra-diagnosi), ma anche alle caratteristiche della registrazione dell'incidenza (per esempio una maggior difficoltà nel definire con accuratezza la data di incidenza in caso di elevata migrazione sanitaria extraregionale). Come per gli altri aspetti esaminati in questo paragrafo, il dato sull'insieme dei tumori (Tutti i tumori) è una indicazione rilevante in termini di sanità pubblica, ma per il suo carattere generale la sopravvivenza può essere valutata meglio esaminando le singole sedi tumorali. Va sottolineato che, anche nel caso dei funnel plot, dato l'aggiustamento della sopravvivenza netta per età e per case-mix dei tumori di ogni area, le differenze riscontrate non sono imputabili a questi aspetti. Ciononostante i risultati delle analisi devono essere interpretati con prudenza. Infatti la posizione di un dato regionale al di fuori dell'ambito di variabilità casuale del dato medio del pool dei Registri italiani va interpretato come un campanello di allarme di situazioni che richiedono un approfondimento di indagine e non come una assoluta cer-

ease site, but on the survival of each specific site. In particular, standardization by age and type of cancer ensures that the higher overall survival in the Centre-North compared to the South cannot be explained by a different age structure of the population or a different case-mix of the cancers compared, but is due to actual different survival between the various areas for each individual cancer site.

The funnel plots (graph E of the site-specific data sheets) on 5-year standardized net survival show in greater detail the worse prognosis of cancer in patients residing in the South of Italy (graph E of the data sheets: All sites but bladder and non-melanomatous skin cancer, M and F, p. 188-91). The four Southern regions included in the study (Campania, Puglia, Sardinia, and Sicily) usually present survival rates, particularly in women, that are lower than the reference value represented by the national survival rate recorded by the pool of Italian registries, even taking into account the variation in the precision of estimates. Furthermore, the charts highlight a significant disparity in survival between the regions of Central-Northern Italy. In particular, Friuli Venezia Giulia and Liguria for both genders, and Piedmont only for men, present lower values than the Italian pool, while the other regions generally have higher values. These differences can be traced to the quality of treatment and the presence of organized screening activity and early "spontaneous" diagnosis (which may entail overdiagnosis), as well as the characteristics of incidence registration (for instance, a greater difficulty in accurately defining the date of incidence in cases with high extra-regional health-related migration). As for the other aspects examined in this paragraph, the survival rate for all cancer sites combined (All cancer types) is an important indication for public health. However, due to its general character, survival can be better evaluated by examining individual cancer sites. It must be stressed that, even for the funnel plots, given the adjustment of net survival by age and case-mix for cancers of any area, the differences found cannot be ascribed to these aspects. Still, caution must be used when interpreting the data. Regional data that are beyond the limits of random variability of the mean data of the Italian cancer registry pool are warning signs of situations that require further investigation, but do not provide absolute certainty about the existence of faulty disease control. Due to the reduction in the burden of poor prognosis cancer types out of all cancers, in patients who are alive 1 year after diagnosis, standardized 5-year conditional net survival rises significantly in both genders (males: 71%; females: 78%), and among patients who are alive 5 years after diagnosis, conditional survival at 10 years after diagnosis is close to 90% in both genders (graph F of the data sheets: All sites but bladder and non-melanomatous skin cancer, M and F).

It is interesting to observe that diagnosis of cancer implies a reduction in life expectancy which, even though it tends to grow

continua a pagina 14 ►

continued on page 17 ►

tezza dell'esistenza di anomalie nel controllo della malattia. Per la riduzione del peso dei tumori a cattiva prognosi sull'insieme dei tumori, nei pazienti che sono vivi dopo 1 anno dalla diagnosi, la sopravvivenza netta standardizzata condizionata a 5 anni sale sensibilmente in entrambi i generi (maschi: 71%; femmine: 78%), e tra i pazienti vivi dopo 5 anni dalla diagnosi, la sopravvivenza condizionata a 10 anni dalla diagnosi sfiora il 90% in entrambi i generi (Tutti i tumori esclusi i tumori della vescica e i non melanomatosi della cute, grafico F delle schede: M e F).

E' interessante osservare che la diagnosi di un tumore maligno comporta una riduzione della speranza di vita che permane fino alle età più avanzate, anche se tende a ridursi progressivamente con il crescere dell'età alla diagnosi. I dati presentati mostrano che non tutti i pazienti affetti da tumore muoiono a causa della malattia tumorale. Infatti, il peso della mortalità competitiva, attribuibile alla presenza di altre patologie, è pressoché trascurabile prima dei 50-60 anni, ma diviene rilevante oltre i 70-80 anni (grafico D delle schede: Tutti i tumori esclusi i tumori della vescica e i non melanomatosi della cute, M e F). Le indicazioni prognostiche e la pianificazione di interventi nei pazienti più anziani devono tener conto dell'impatto che le altre cause di morte hanno in questa fascia di età.

La prognosi varia in maniera rilevantissima in relazione alla sede tumorale interessata, infatti la sopravvivenza netta standardizzata a 5 anni passa da valori che sono vicini o superiori al 90% (tumori della tiroide, prostata, testicolo, mammella, melanoma cutaneo) a valori inferiori al 10-20% (tumori del pancreas, esofago, polmone, cistifellea e vie biliari, mesotelioma) (Tabella 1 e Figura 1)

L'analisi del trend temporale nei Registri che dispongono di una lunga serie di dati mostra che la prognosi dei tumori ha avuto un miglioramento negli anni. Infatti dal 1994 al 2011 la probabilità di sopravvivere a 5 anni è aumentata circa di 10-11 punti percentuali negli uomini e di 7-8 punti percentuali nelle donne; questo aumento rimane sostanzialmente inalterato a 10 anni dalla diagnosi (Figure 2-3 e Tabella 3). Il miglioramento della prognosi è evidente anche restringendo il confronto a quanto avvenuto negli anni Duemila.

Nelle aree del Centro-Nord la sopravvivenza è largamente omogenea per molte sedi tumorali, indicando una sostanziale equivalenza non solo dei trattamenti, ma anche delle strategie di diagnosi per le diverse sedi (per esempio introduzione di programmi di screening); al Sud, invece, risulta significativamente inferiore di alcuni punti percentuali rispetto alla media dei Registri del Centro Nord per numerose sedi tumorali (quali: stomaco, colon, retto, polmone, melanoma cute, mammella, cervice uterina, prostata e rene) (Tabella 2).

continua a pagina 17 ►

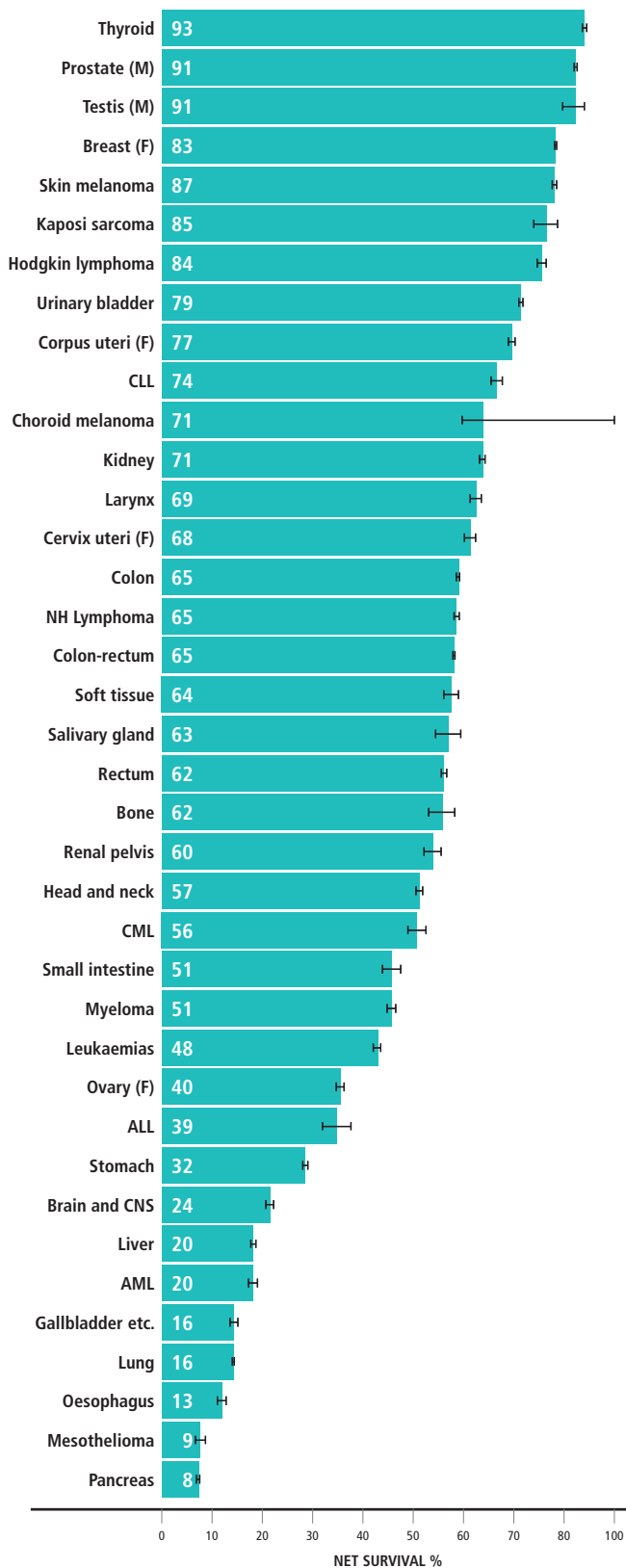


Figure 1. Pool of Italian Cancer Registries, males and females combined. Five-year net survival (%) age-adjusted, and 95% confidence intervals ranked by cancer site. Cases diagnosed between 2005 and 2009.

CANCER SITE	MALE						FEMALE											
	5- YEAR NET SURVIVAL		CONDITIONAL NET SURVIVAL 5 1		CONDITIONAL NET SURVIVAL 5 5		5- YEAR NET SURVIVAL		CONDITIONAL NET SURVIVAL 5 1		CONDITIONAL NET SURVIVAL 5 5							
	5-NS	95%CI	5/1-NS	95%CI	5/5-NS	95%CI	5-NS	95%CI	5/1-NS	95%CI	5/5-NS	95%CI						
Head and neck	56.7	55.8	57.7	68.0	66.1	69.8	79.9	76.3	83.0	58.3	56.8	59.8	74.3	71.4	77.0	87.3	80.5	91.8
Larynx	69.3	67.9	70.6	75.2	72.4	77.7	83.1	78.7	86.6	70.2	66.8	73.3	81.7	74.8	86.9	91.9	67.9	98.2
Stomach	30.7	29.9	31.5	52.0	49.9	54.1	90.7	86.7	93.5	33.7	32.8	34.7	55.2	52.7	57.6	89.8	86.1	92.6
Colon	65.5	64.9	66.1	78.4	77.3	79.5	93.7	91.2	95.5	65.6	65.0	66.2	78.8	77.7	79.9	94.9	93.0	96.3
Rectum	62.3	61.4	63.1	71.8	70.1	73.4	90.1	86.7	92.6	62.8	61.8	63.7	72.7	71.0	74.4	90.6	87.7	92.8
Colon-rectum	64.5	64.0	65.0	76.3	75.4	77.2	92.5	90.6	94.1	64.8	64.3	65.3	77.1	76.2	78.0	93.7	92.2	94.9
Liver	20.5	19.9	21.2	32.1	30.1	34.1	47.8	43.3	52.2	20.4	19.2	21.6	35.7	32.0	39.4	64.3	56.5	71.1
Gallbladder and extrahepatic bile ducts	16.8	15.4	18.3	36.6	31.0	42.2	74.6	64.1	82.5	15.3	14.0	16.6	39.6	33.7	45.4	86.4	76.8	92.2
Pancreas	7.2	6.7	7.8	25.9	22.7	29.2	74.7	63.6	82.9	9.3	8.6	10.0	29.7	26.1	33.4	82.8	74.4	88.7
Lung	14.5	14.1	14.9	33.2	31.8	34.6	73.2	70.2	76.0	19.4	18.9	20.0	40.5	38.6	42.3	71.2	67.6	74.5
Bone	59.7	55.6	63.6	76.4	67.4	83.2	78.7	63.4	88.2	65.0	60.7	69.0	80.9	71.9	87.3	88.6	72.4	95.6
Skin melanoma	84.6	83.7	85.5	89.6	88.1	91.0	99.1	84.9	100.0	89.0	88.2	89.7	91.4	90.0	92.5	97.7	94.9	99.0
Breast										87.0	86.7	87.3	88.8	88.1	89.3	90.2	89.1	91.2
Cervix uteri										68.1	66.9	69.4	75.1	72.8	77.2	93.2	90.8	95.0
Corpus uteri										77.3	76.5	78.1	83.9	82.5	85.3	95.2	92.3	97.0
Ovary										39.5	38.6	40.4	52.6	50.7	54.5	78.7	75.5	81.6
Prostate	91.4	91.0	91.8	94.3	93.6	94.9	95.8	94.6	96.7									
Testis	91.2	88.5	93.4	95.4	87.7	98.3	n.a											
Kidney	70.4	69.4	71.3	83.7	81.9	85.4	92.4	88.7	94.9	72.0	70.9	73.1	85.3	83.2	87.1	88.7	85.5	91.2
Urinary bladder	79.8	79.3	80.2	85.8	84.8	86.7	88.9	87.2	90.4	78.2	77.2	79.1	84.8	83.0	86.3	92.4	89.4	94.6
Brain and CNS	22.7	21.6	23.8	41.5	38.3	44.6	77.1	71.3	81.8	25.9	24.5	27.2	46.1	42.0	50.0	79.6	73.9	84.1
Thyroid	89.9	88.6	91.1	96.7	93.9	98.2	99.5	0.3	100.0	94.7	94.0	95.2	98.4	97.1	99.1	n.a		
Hodgkin lymphoma	81.6	80.0	83.0	89.6	87.0	91.8	95.0	90.8	97.3	86.9	85.4	88.3	93.4	90.7	95.4	97.1	92.6	98.9
Non Hodgkin lymphoma	63.5	62.5	64.4	80.5	78.6	82.3	85.8	82.6	88.4	67.3	66.5	68.2	83.3	81.8	84.8	88.5	86.2	90.5
Myeloma	50.6	49.1	52.0	56.6	53.7	59.4	63.6	58.9	67.9	51.0	49.5	52.4	56.8	53.9	59.6	62.9	58.6	66.9
Chronic lymphocytic leukaemia	72.9	71.1	74.6	77.0	73.8	80.0	75.6	70.1	80.2	76.1	74.2	77.9	78.2	74.3	81.6	77.4	72.2	81.7
Acute myeloid leukaemia	19.2	17.8	20.5	44.8	39.9	49.7	93.1	80.6	97.7	21.6	20.0	23.1	45.4	39.9	50.7	86.8	79.0	91.8
Chronic myeloid leukaemia	54.1	51.3	56.9	64.3	58.7	69.3	79.5	72.3	84.9	60.0	56.8	63.1	70.1	64.0	75.5	83.5	75.0	89.3
Leukaemias	48.1	47.0	49.1	67.3	65.0	69.5	79.0	75.2	82.2	47.1	45.9	48.3	66.0	63.3	68.6	80.9	77.4	83.9
All cancer but skin	53.5	53.3	53.7	73.1	72.7	73.5	89.4	88.7	90.0	62.6	62.4	62.7	77.7	77.4	78.0	89.9	89.3	90.5
All cancer but skin and bladder	50.5	50.3	50.7	71.3	70.9	71.7	89.6	88.8	90.2	62.1	62.0	62.3	77.5	77.1	77.8	89.9	89.2	90.4

Table 1. Pool of Italian Cancer Registries, by cancer site and gender. Five-year net survival (5-NS), Conditional five-year net survival after surviving 1 year (5|1-CNS), conditional five-year net survival after surviving 5 years (5|5-CNS), and 95% confidence intervals (95% CI). All survival indicators are age adjusted. Cases diagnosed between 2005 and 2009.

CANCER	NET SURVIVAL % (95% CI)					
	NORTH-WEST	NORTH-EAST	CENTRE	SOUTH	POOL	
Head and neck	57.7 (56.4-58.9)	56.7 (55.3-58.0)	55.7 (52.8-58.5)	56.4 (54.7-58.1)	57.0 (56.2-57.7)	
Larynx	70.0 (68.0-71.9)	69.2 (66.9-71.4)	67.2 (62.3-71.7)	68.8 (66.2-71.2)	69.4 (68.2-70.6)	
Stomach	32.6 (31.6-33.6)	33.2 (32.1-34.3)	34.1 (32.2-36.0)	27.4 (26.2-28.6)	31.8 (31.2-32.4)	
Colon	66.2 (65.5-66.8)	67.4 (66.6-68.1)	67.4 (65.9-68.8)	60.7 (59.8-61.6)	65.5 (65.1-65.9)	
Rectum	63.2 (62.2-64.2)	64.4 (63.3-65.5)	64.8 (62.8-66.7)	57.9 (56.6-59.1)	62.4 (61.8-63.0)	
Colon-rectum	65.4 (64.8-65.9)	66.6 (65.9-67.2)	66.5 (65.4-67.6)	59.8 (59.1-60.5)	64.6 (64.2-64.9)	
Liver	22.1 (21.2-23.0)	19.1 (18.0-20.2)	17.2 (15.1-19.5)	19.7 (18.6-20.8)	20.3 (19.7-20.9)	
Gallbladder and extrahepatic bile ducts	15.3 (13.8-17.0)	16.7 (14.8-18.8)	18.4 (15.0-22.1)	15.9 (14.3-17.6)	16.0 (15.0-17.0)	
Pancreas	8.3 (7.6-9.1)	8.6 (7.8-9.5)	8.4 (6.9-10.1)	7.6 (6.7-8.5)	8.1 (7.7-8.6)	
Lung	17.0 (16.5-17.5)	16.1 (15.5-16.7)	15.7 (14.7-16.8)	14.2 (13.7-14.8)	15.8 (15.5-16.1)	
Skin melanoma	87.0 (86.1-87.9)	89.3 (88.3-90.2)	86.6 (84.7-88.4)	80.9 (79.3-82.4)	86.8 (86.2-87.4)	
Breast (F)	87.4 (86.9-87.9)	88.1 (87.5-88.6)	86.8 (85.6-87.8)	84.6 (83.8-85.3)	87.0 (86.7-87.3)	
Cervix uteri (F)	69.8 (67.8-71.8)	70.5 (68.0-72.8)	68.1 (63.9-72.0)	63.5 (61.0-65.9)	68.1 (66.9-69.4)	
Corpus uteri (F)	79.5 (78.1-80.8)	76.7 (75.2-78.1)	75.3 (72.6-77.7)	75.6 (74.0-77.1)	77.3 (76.5-78.1)	
Ovary (F)	40.3 (38.8-41.7)	39.5 (37.8-41.2)	42.5 (39.2-45.7)	37.6 (35.9-39.4)	39.5 (38.6-40.4)	
Prostate (M)	92.0 (91.4-92.6)	92.4 (91.7-93.0)	90.8 (89.4-92.1)	88.1 (87.2-88.9)	91.4 (91.0-91.8)	
Testis (M)	93.4 (87.2-96.6)	90.7 (86.4-93.6)	89.4 (79.0-94.8)	89.9 (82.9-94.1)	91.2 (88.5-93.4)	
Kidney	70.8 (69.6-72.0)	71.8 (70.5-73.0)	73.4 (71.1-75.6)	66.7 (64.9-68.4)	70.8 (70.1-71.5)	
Urinary bladder	79.3 (78.5-80.0)	80.3 (79.5-81.1)	77.1 (75.5-78.6)	78.9 (78.0-79.7)	79.4 (78.9-79.8)	
Brain and CNS	22.4 (21.0-23.9)	25.7 (24.2-27.3)	23.8 (20.9-26.7)	24.2 (22.7-25.8)	24.0 (23.1-24.8)	
Choroid melanoma	70.1 (62.2-76.6)	72.3 (64.2-78.8)	63.7 (45.5-77.3)	72.6 (60.7-81.4)	71.0 (66.3-75.1)	
Thyroid	91.6 (90.5-92.5)	94.1 (93.0-95.0)	95.8 (93.3-97.4)	93.6 (92.4-94.7)	93.4 (92.8-94.0)	
Hodgkin lymphoma	83.5 (81.6-85.3)	83.5 (81.4-85.3)	85.1 (81.5-88.1)	84.4 (82.2-86.4)	84.0 (82.9-85.0)	
Non Hodgkin lymphoma	64.5 (63.5-65.5)	67.6 (66.4-68.7)	66.9 (64.6-69.0)	62.3 (60.9-63.7)	65.1 (64.5-65.7)	
Myeloma	49.3 (47.6-51.0)	52.5 (50.7-54.4)	53.5 (50.1-56.6)	49.7 (47.7-51.7)	50.7 (49.7-51.7)	
Chronic lymphocytic leukaemia	73.7 (71.4-75.7)	73.6 (71.1-75.9)	68.0 (63.5-72.0)	76.6 (74.0-79.0)	74.0 (72.7-75.3)	
Acute myeloid leukaemia	22.7 (21.0-24.5)	19.3 (17.4-21.3)	15.9 (13.1-19.1)	19.9 (17.9-21.9)	20.2 (19.2-21.3)	
Chronic myeloid leukaemia	54.3 (50.7-57.6)	59.0 (54.8-62.9)	51.5 (43.4-59.1)	57.0 (53.2-60.6)	56.4 (54.2-58.4)	
Leukaemias	48.1 (46.8-49.5)	47.9 (46.4-49.5)	42.1 (39.5-44.6)	48.7 (47.2-50.2)	47.6 (46.9-48.4)	
All cancer but skin M	53.7 (53.4-54.0)	54.7 (54.2-54.9)	54.2 (53.6-54.7)	51.4 (51.0-51.8)	53.5 (53.3-53.7)	
All cancer but skin F	63.0 (62.7-63.3)	63.7 (63.4-64.9)	63.3 (62.7-63.9)	60.0 (59.6-60.3)	62.6 (62.4-62.7)	
All cancer but skin and bladder M	50.7 (50.3-51.0)	51.5 (51.2-51.9)	51.5 (50.9-52.0)	48.3 (47.8-48.7)	50.5 (50.3-50.7)	
All cancer but skin and bladder F	62.7 (64.2-63.0)	63.2 (62.9-63.5)	62.9 (62.3-63.5)	59.5 (59.1-59.9)	62.1 (62.0-62.3)	

Table 2. Pool of Italian Cancer Registries, by cancer site and geographic area, males and females combined. Five-year net survival and 95% confidence intervals (95% CI). All survival indicators are age adjusted. Cases diagnosed between 2005 and 2009.

► continua da pagina 14

L'analisi specifica per genere mostra che circa 11 punti percentuali dividono gli uomini dalle donne in termini di sopravvivenza netta standardizzata a 5 anni; in questo caso ha un ruolo la diversa distribuzione delle sedi tumorali, come conferma il fatto che la differenza di genere si riduce nella sopravvivenza condizionata netta standardizzata a 5 anni e sostanzialmente scompare in quella a 10 anni. 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. Inoltre per numerose sedi (quali: stomaco, pancreas, polmone, melanoma, vescica, linfomi e leucemie) la prognosi è significativamente migliore nelle donne (Tabella 1). Viceversa, l'andamento temporale mostra un aumento più marcato della sopravvivenza, in particolare a 10 anni, nel sesso maschile (Figura 2). Comunque le variazioni temporali sono significative in entrambi i generi.

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 neoplasie con sopravvivenza netta a 5 anni intorno al 20%, o inferiore. Di questo gruppo fanno parte i tumori di pancreas, esofago, polmone e vie biliari, leucemia mieloide acuta, fegato, sistema nervoso centrale e mesotelioma (Figura 1). 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 da accertamenti diagnostici limitati negli stadi avanzati, dal fatto che alcune sedi sono localizzazioni preferenziali di metastasi (fegato e polmone) e da problemi di diagnosi differenziale tra sedi anatomicamente contigue (pancreas/vie biliari, esofago/stomaco). Caratteristica comune a questi tumori è la caduta netta della curva di sopravvivenza già a un anno dalla diagnosi.

Il quadro delle neoplasie a cattiva prognosi è sostanzialmente analogo a quanto osservato nella casistica diagnosticata all'inizio degli anni Duemila. I miglioramenti della prognosi a 5 anni sono modesti, generalmente inferiori a 5 punti percentuali, anche se talvolta statisticamente significativi (Figura 3). Per tali tumori anche la variabilità geografica è generalmente modesta.

I **tumori del pancreas** e il **mesotelioma pleurico** sono le neoplasie che meglio identificano la definizione "a cattiva

continua a pagina 19 ►

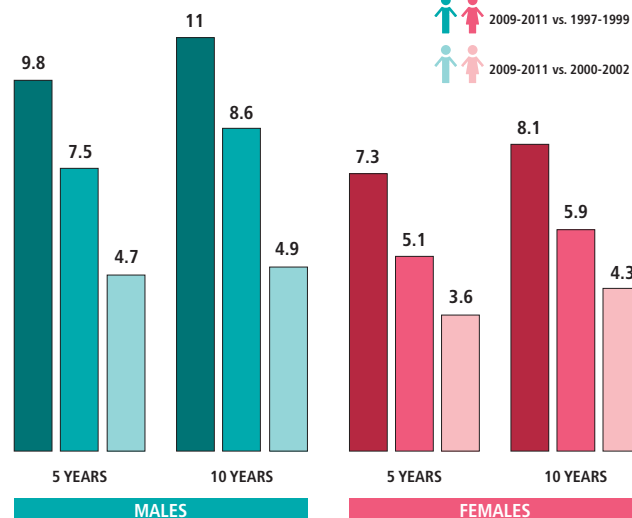
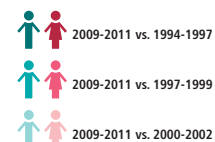


Figure 2. Time trend of pool of Italian cancer registries, males and females combined. All cancer but skin and bladder. Absolute increments of 5- and 10-year age adjusted net survival (%) from 1994-96, 1997-99 and 2000-2002 to 2005-2009 (all differences are statistically significant).

► continued from page 13

progressively smaller with age at diagnosis, persists up until the oldest age classes. The data presented show that not all patients suffering from cancer die due to cancer. The weight of competitive mortality attributable to the presence of other diseases is virtually negligible before 50-60 years of age, but it becomes relevant beyond 70-80 years of age (graph D of the data sheets: All sites but bladder and non-melanomatous skin cancer, M and F). Prognostic indications and treatment plans in older patients must take into account the impact that other causes of death have in this age class.

Prognosis varies in an extremely relevant manner depending on cancer site: 5-year standardized net survival goes from values close to or higher than 90% (thyroid, prostate, testicular, and breast cancer, skin melanoma) to values below 10%-20% (pancreatic, oesophagus, lung, gallbladder, and bile duct cancer, mesothelioma) (Table 1 and Figure 1).

Trend time analysis of long-standing registries shows that cancer prognosis has improved over the years. From 1994 to 2011, the likelihood to survive 5 years after diagnosis increased by about 10-11 percentage points in men and about 7-8 percentage points in women; this increase remained virtually unchanged 10 years after diagnosis (Figures 2-3 and Table 3). The improvement in prognosis is evident even narrowing the comparison to the early 2000s.

In the Centre-North of Italy, survival is largely homogeneous for many cancer sites, indicating a near equivalence not only in treatments, but also in diagnostic strategies for the various sites (e.g., introduction of screening programs); in the South, on the other hand, survival is significantly lower, by a few percentage points, compared to the mean of Central-Northern

continued on page 19 ►

CANCER SITE	MALE						FEMALE									
	FIVE-YEAR NET SURVIVAL (%), 95%CI			TEN-YEAR NET SURVIVAL (%), 95%CI			FIVE-YEAR NET SURVIVAL (%), 95%CI			TEN-YEAR NET SURVIVAL (%), 95%CI						
	5-NS	95%CI	VAR	10-NS	95%CI	VAR	5-NS	95%CI	VAR	10-NS	95%CI	VAR				
Head and neck	57.7	55.8	59.6	7.3	46.5	43.7	49.1	7.4	60.7	57.7	63.7	7.5	52.8	48.3	57.2	11.4
Larynx	71.0	68.0	73.7	4.5	60.2	56.0	64.1	6.1	70.7	63.4	76.8	-3.0	66.2	53.5	76.1	12.5
Stomach	31.0	29.3	32.6	1.3	28.6	26.7	30.6	2.0	34.4	32.4	36.5	-1.6	31.1	28.9	33.4	0.0
Colon	66.8	65.6	68.0	10.6	62.5	60.5	64.4	9.8	67.7	66.4	68.9	8.8	65.0	63.2	66.7	10.0
Rectum	64.7	62.9	66.5	13.3	57.5	54.7	60.2	11.7	64.5	62.6	66.4	11.1	59.4	56.9	61.9	10.3
Colon rectum	66.2	65.2	67.2	11.5	60.9	59.3	62.5	10.5	66.8	65.8	67.9	9.6	63.4	62.0	64.8	10.2
Liver	19.6	18.2	21.1	10.9	9.7	8.6	11.0	5.2	19.9	17.4	22.5	8.9	11.7	9.5	14.2	5.4
Gallbladder and extrahepatic bile ducts	17.9	14.6	21.4	2.8	14.0	10.8	17.6	3.0	19.9	16.6	23.4	9.7	17.3	14.2	20.8	8.6
Pancreas	9.2	8.0	10.6	4.5	7.6	6.2	9.3	4.2	11.4	9.8	13.1	4.6	8.7	7.2	10.4	3.2
Lung	14.6	13.9	15.4	2.8	10.7	10.0	11.5	2.5	20.3	19.1	21.5	6.1	15.0	13.8	16.1	4.5
Bone	63.3	53.4	71.6	18.2	55.1	44.3	64.5	16.7	63.9	53.6	72.5	1.7	58.3	48.4	66.9	5.3
Skin melanoma	87.2	85.5	88.7	11.3	83.9	80.6	86.8	13.9	89.9	88.4	91.3	4.1	87.3	84.8	89.5	4.6
Breast									88.2	87.5	88.8	8.0	79.7	78.5	80.9	10.1
Cervix uteri									67.1	64.4	69.7	2.2	60.6	57.7	63.4	0.8
Corpus uteri									76.8	75.1	78.3	1.3	73.8	71.2	76.1	3.3
Ovary									39.3	37.5	41.1	2.5	30.9	28.9	32.9	0.8
Prostate	92.3	91.5	93.0	17.7	89.5	88.2	90.7	26.1								
Testis	95.1	83.6	98.6	8.1	88.9	76.8	94.9	3.3								
Kidney	72.5	70.6	74.3	10.1	66.7	63.7	69.5	10.5	73.1	70.8	75.3	10.7	65.3	62.3	68.1	9.7
Urinary bladder	79.9	78.8	80.9	5.4	71.3	69.6	73.0	4.3	74.9	72.9	76.7	-0.6	68.4	65.6	70.9	0.9
Brain and CNS	26.6	24.4	28.9	5.9	19.4	17.1	21.8	3.9	27.7	24.9	30.6	3.7	21.8	19.1	24.7	3.7
Thyroid	92.6	90.0	94.5	13.9	90.8	85.6	94.2	16.0	95.5	94.2	96.5	9.4	97.3	93.7	98.8	13.8
Hodgkin lymphoma	86.1	83.1	88.6	8.4	81.5	77.4	84.9	12.3	89.3	86.1	91.8	7.6	85.1	81.1	88.3	8.1
Non Hodgkin lymphoma	67.6	65.7	69.5	16.6	60.6	57.7	63.3	18.8	69.9	68.1	71.6	13.1	62.2	59.8	64.6	15.4
Myeloma	49.8	46.9	52.6	9.9	31.9	28.8	34.9	6.5	53.0	50.2	55.7	10.1	34.4	31.4	37.4	7.8
Chronic lymphocytic leukaemia	73.6	69.8	77.0	3.6	52.4	47.8	56.8	3.5	74.5	70.7	77.9	1.4	58.6	53.5	63.4	-1.1
Acute myeloid leukaemia	21.0	18.2	24.0	10.2	n.a.				19.5	16.4	22.7	6.5	17.4	14.5	20.6	5.9
Chronic myeloid leukaemia	57.4	51.4	63.0	22.7	45.1	38.0	51.9	25.2	62.8	56.1	68.8	24.7	52.9	44.0	61.1	32.5
Leukaemias	50.0	47.8	52.3	6.0	37.6	35.0	40.1	6.1	45.0	42.4	47.5	2.2	37.1	34.4	39.8	3.9
All cancer but skin	54.7	54.3	55.0	9.3	49.1	48.6	49.6	10.2	63.7	63.3	64.0	7.1	57.5	57.0	58.1	7.9
All cancer but skin and bladder	51.8	51.4	52.2	9.8	46.6	46.1	47.1	11.0	63.3	63.0	63.7	7.3	57.2	56.7	57.7	8.1

n.a.: Not available

Table 3. Pool of Italian Cancer Registries, by cancer site and gender. Five- (5-NS) and ten-year net survival (10-NS). Cases diagnosed between 2009 and 2011 and absolute variation in five- and ten-year net survival (%) between 2009-11 and 1994-96 (VAR). All survival indicators are age adjusted.

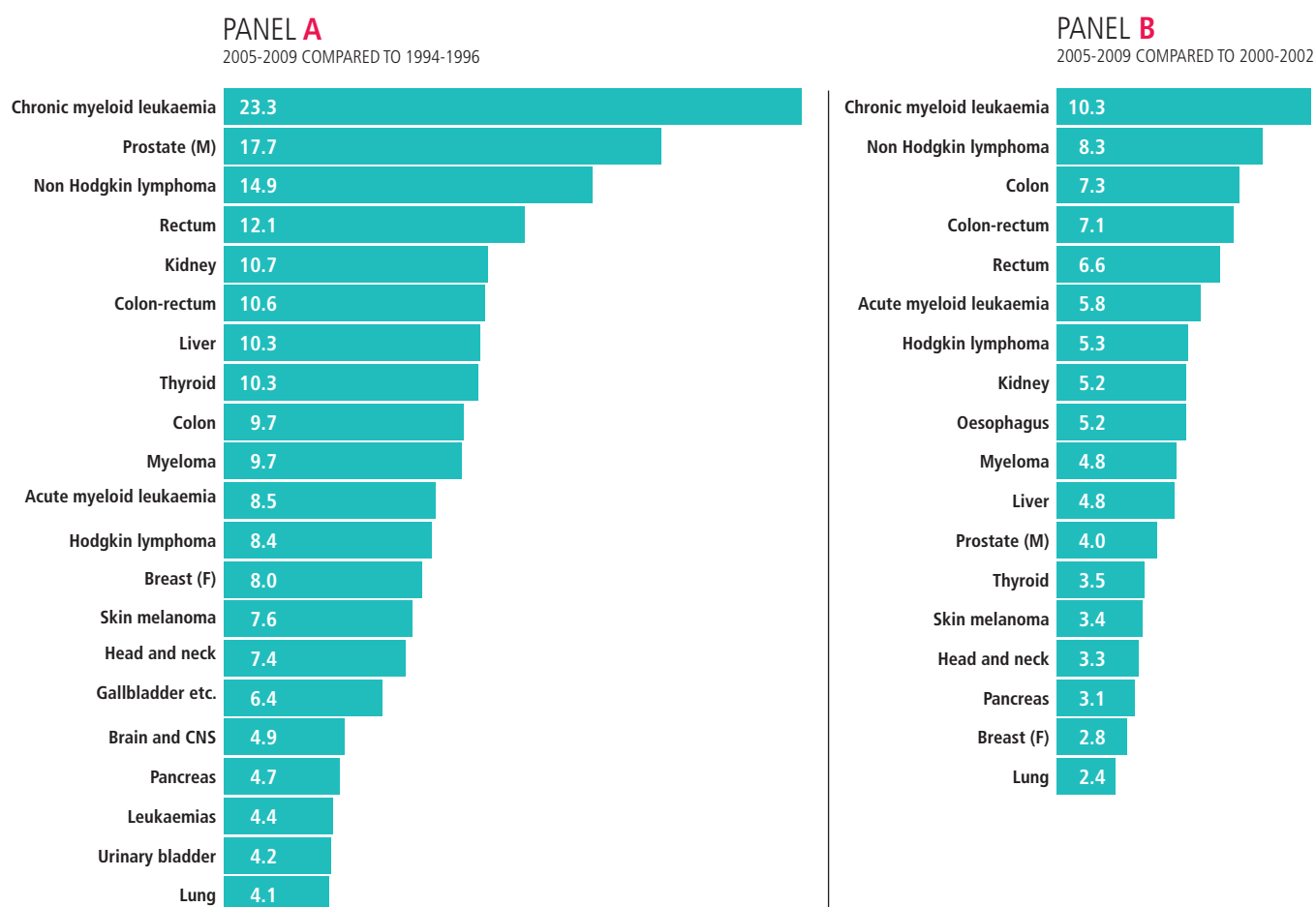


Figure 3. Pool of Italian Cancer Registries, males and females combined by cancer site. Cases diagnosed between 2005 and 2009. Variation in 5-year age-adjusted net survival from 1994-96 (Panel A), and 2000-2002 (Panel B). Only cancer sites with a statistical significant difference among periods are presented.

► continua da pagina 17

prognosi”, poiché presentano, in assoluto, i più bassi valori di sopravvivenza tra le sedi tumorali analizzate (Figura 1), modesti miglioramenti nel tempo (in particolare per il mesotelioma) e ridotte variazioni geografiche (grafico A delle rispettive schede specifiche, p. 104 e p. 122).

I **tumori del fegato** mostrano un trend in miglioramento, con un aumento della sopravvivenza netta standardizzata a 5 anni di circa 10 punti, rispetto al 1994-1996, e di circa 5 punti rispetto al 2000-2002 (entrambe significative). Questi incrementi di sopravvivenza sembrano tuttavia tradursi in una effettiva guarigione in un numero più limitati di pazienti, in quanto i valori a 10 anni dalla diagnosi mostrano un incremento minore. Il miglioramento della prognosi per il tumore del fegato è descritto in letteratura² 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,³ unitamente a una migliore identificazione delle forme secondarie da parte dei Registri Tumori.

I **tumori delle vie biliari** non mostrano evidenti differen-

► continued from page 17

registries for several cancer sites (e.g., stomach, colon, rectum, lung, breast, cervical prostate, and kidney cancer, skin melanoma) (Table 2).

Gender-specific analysis shows that there are about 11 percentage points between men and women in terms of 5-year standardized net survival; in this case, the different distribution of sites plays a role, as confirmed by the fact that gender difference is reduced in conditional survival at 5 years and practically disappears in conditional survival at 10 years. In males, for instance, lung cancer is more frequent, and as survival is low for this type of cancer, there will be a higher proportion of cases with a poor prognosis in the calculation of overall survival in males. Furthermore, for many cancer sites (e.g., stomach, pancreatic, lung, and bladder cancer, melanoma, lymphomas and leukaemia) prognosis is significantly better in women (Table 1). Conversely, the time trend shows a greater increase in survival, in particular 10-year survival, in males (Figure 2). In any case, variations over time are significant in both genders. To interpret the overall survival data, it is useful to consider certain groupings by site and certain cancers individually.

ze per genere e per area geografica (grafico A della rispettiva scheda, p. 100). Anche il trend temporale mostra un modesto, ma significativo, incremento della sopravvivenza netta standardizzata a 5 anni, aggiustata per età, rispetto al 1994-1996 (Figura 3A).

Le **neoplasie maligne dell'esofago** continuano ad avere una cattiva prognosi (Figura 1), anche se con un modesto, ma significativo, miglioramento della sopravvivenza, rispetto al 1994-1996 (Figura 3A). Questo andamento potrebbe, in parte, essere messo in relazione a 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 comunque dallo stadio alla diagnosi.^{4,5} 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.^{6,7} Per questo tumore si osserva una differenza della sopravvivenza tra le aree del Centro-Nord (molto omogenee) e il Sud.

I **tumori del polmone** presentano un modesto, ma significativo, incremento della sopravvivenza netta standardizzata per età a 5 anni (2009-11: vs. 1994-96, +4,1%; vs. 2000-02: +2,4%; Tabelle 3 A e B). I dati routinari di incidenza prodotti dei Registri Tumori di popolazione non hanno il dettaglio di definizione diagnostica che permette di valutare le modifiche della prognosi in quei sottotipi tumorali che hanno maggiormente beneficiato delle modifiche terapeutiche. Nel loro insieme, comunque, i tumori del polmone, considerata la limitata efficacia dei trattamenti disponibili per la maggior parte dei sottotipi tumorali di questo organo, non presentano un miglioramento sensibile della sopravvivenza, in accordo con quanto descritto in letteratura,⁸ rimanendo uno dei tumori a peggior prognosi (Figura 1). La prognosi è significativamente migliore nelle donne (Tabella 1), con differenze di genere che aumentano al diminuire dell'età dei pazienti. La migliore sopravvivenza nel sesso femminile potrebbe trovare spiegazione nella maggiore frequenza nelle donne del tipo morfologico adenocarcinoma.⁹ I confronti per area geografica evidenziano valori più bassi negli uomini al Sud (grafico A della scheda specifica, p. 112).

I **tumori del sistema nervoso centrale** sono anch'essi caratterizzati da una bassa sopravvivenza netta standardizzata a 5 anni, di poco superiore al 20% (Figura 1) e da un modesto, ma significativo, miglioramento rispetto al 1994-1996 (Figura 3A). Drammatico per questa sede neoplastica l'effetto dell'età, caratterizzato da una caduta importante delle probabilità di sopravvivenza a 5 anni, con dimezzamenti progressivi dopo i 45 e i 55 anni (grafico B della scheda specifica p. 152).

SURVIVAL FOR HIGHLY LETHAL CANCER SITES

*We define as highly lethal cancer sites with a 5-year net survival of around 20% or less. This group includes pancreatic, oesophagus, lung, bile duct, liver, and central nervous system cancer, acute myeloid leukaemia, and mesothelioma (Figure 1). These types of cancer have certain features in common: they are frequently diagnosed late (due to onset of symptoms when the disease is already at an advanced stage), and they often present greater biological aggressiveness, limited efficacy of treatments, and absence of screening interventions. Misdiagnosis, which is more likely in cases of limited diagnostic investigations in advanced stages, may also contribute to low survival rates, as may the fact that certain sites (liver and lung) are preferential locations for metastasis, and the difficulties in differential diagnosis between contiguous anatomical sites (pancreas/bile ducts, oesophagus/stomach). A common feature of these types of cancer is the dramatic drop in the survival curve as early as one year after diagnosis. The scenario of cancers with poor prognosis is essentially the same as the one observed in cases diagnosed in the early 2000s. The improvements in 5-year prognosis are modest, generally below 5 percentage points, even though in some cases they are statistically significant (Figure 3). Even geographical variability is generally limited for these types of cancer. **Pancreatic cancer** and **pleural mesothelioma** are the two types of cancer that better embody the definition of poor prognosis, because they have, in absolute terms, the lowest survival rates among the cancer sites taken into consideration (Figure 1), minimal improvements over time (in particular for mesothelioma) and reduced geographical disparity (graph A of the site-specific data sheets, p. 104, p. 122).*

***Liver cancer** shows an improving trend, with an increase in 5-year net survival of about 10 percentage points compared to 1994-96, and about 5 points compared to 2000-02 (both significant). These improvements in survival, however, appear to reflect actual cure in a smaller number of patients, since 10-year values show a smaller increase. Improvement in the prognosis for liver cancer is described in the literature² and could derive from a combination of diagnostic anticipation, better control of disease progression and virus-related liver damage through pharmaceutical treatment,³ together with a better identification of secondary forms on the part of cancer registries.*

***Bile duct cancer** does not show evident disparity by gender and geographical area (graph A of the site-specific data sheet, p. 100). Even the time trend shows a modest but significant increase in age-adjusted 5-year standardized net survival compared to 1994-96 (Figure 3A).*

***Cancer of the oesophagus** continues to have a poor prognosis (Figure 1), although with a modest, but significant, improvement in survival compared to 1994-96 (Figure 3A). This trend may, in part, be traced to the variations in localization and histological type, i.e., a greater relevance of ade-*

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. Valutare l'indicatore della sopravvivenza in presenza di screening organizzato o spontaneo pone delle difficoltà. Lo screening, infatti, si basa sulla precoce individuazione della malattia rispetto alla diagnosi clinica, quindi per definizione l'attuazione di uno screening comporta un incremento della sopravvivenza legato ad un'anticipazione del momento della diagnosi. L'individuazione precoce della malattia non implica necessariamente che l'esito prognostico sia modificato favorevolmente, con la guarigione del paziente o, almeno, la posticipazione del decesso. Inoltre gli screening individuano più facilmente lesioni meno aggressive che si sviluppano lentamente. Se 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 anticipata mediante screening costituisce un evento negativo sia per il paziente sia per il servizio sanitario (causando trattamenti inutili, effetti indesiderati, consumo di risorse). L'esistenza di serbatoi di lesioni maligne ma 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.¹⁰⁻¹² 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 alle sedi in cui esistono sufficienti evidenze di efficacia: tumore della mammella, colon-retto e cervice uterina. La diffusione dei programmi di screening per tali tumori varia considerevolmente tra le varie aree dell'Italia¹³ (Figura 4) e questo può essere un fattore che influenza le differenze geografiche nella sopravvivenze per tali tumori.

SEDI OGGETTO DI INTERVENTI DI SCREENING PREVALENTEMENTE ORGANIZZATI

Per i casi di **tumore della mammella** diagnosticati nel 2005-2009 la sopravvivenza netta standardizzata a 5 anni è dell'87%. Anche se in crescita, la prognosi a 5 anni rimane significativamente inferiore al Sud (85%), mentre è sovrapponibile nelle altre aree (Tabella 2). Tale dato trova riscontro nella diversa estensione effettiva dei programmi di screening mammografico nel Sud (Figura 4), che alla fine del primo decennio degli anni Duemila era di poco superiore al 30% della popolazione *target*. Una recente valutazione della Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) ha riconfermato l'efficacia dello screening

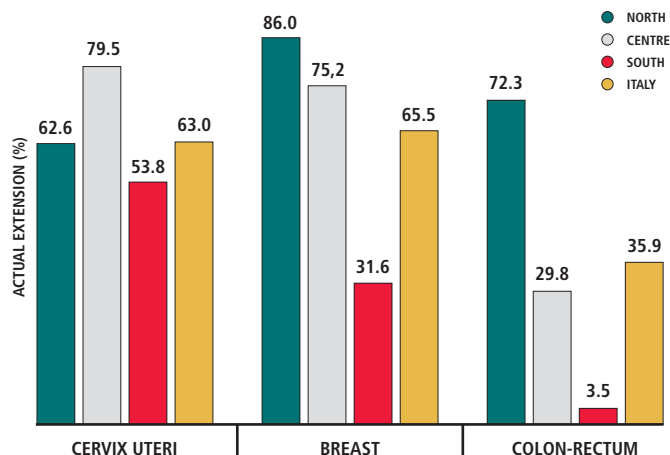


Figure 4. Cancer screening programmes in Italy: percentage of target population receiving invitation letter to perform screening test (actual extension, %), by geographical area. Years 2007-08.¹³

nocarcinomas of the lower third. However, more than on localization and histological type, oesophageal cancer survival depends on stage at diagnosis.^{4,5} An anticipation of the stage at diagnosis could be at the root of the improvement observed and placed in relation with the closer surveillance of preneoplastic lesions, such as Barrett's oesophagus.^{6,7} For this cancer a difference in survival is observed between the areas of the Centre-North (very homogeneous) and the South of Italy.

Lung cancer presents a modest, but significant, increase in 5-year standardized net survival (2009-11: vs. 1994-96, +4.1%; vs. 2000-02: +2.4%; Tables 3 A and B). Routine data of incidence produced by population cancer registries do not have the detail of diagnostic definition that would make it possible to evaluate the changes in prognosis of cancer subtypes that have more widely benefited from changes in therapy. Overall, however, lung cancer, considering the limited efficacy of treatment available for most cancer subtypes of this organ, does not present a significant improvement in survival, in agreement with what has been described in the literature,⁸ and remains one of the types of cancer with the worst prognosis (Figure 1). Prognosis is significantly better in women (Table 1), with differences between genders increasing as patient age diminishes. The better survival in females could be explained by the greater frequency in women of adenocarcinoma as morphological type.⁹ Geographical comparison shows lower rates in men in the South (graph A of the site-specific data sheet, p. 122).

Cancer of the central nervous system is likewise characterized by a low 5-year standardized net survival rate, just above 20% (Figure 1) and by a modest but significant improvement compared to 1994-96 (Figure 3A). For this cancer site the effect of age is dramatic, with a drop in the probability of 5-year survival, which is halved after 45 and again after 55 years of age (graph B of the site-specific data sheet, p. 152).

mammografico nel ridurre la mortalità per tumore della mammella nelle donne di età compresa fra i 50 e i 69 anni.¹⁴ L'analisi del trend (Figura 3) evidenzia un consistente aumento della sopravvivenza netta standardizzata a 5 anni (+8%) rispetto ai casi diagnosticati nel 1994-96, ma più ridotto rispetto a quelli del periodo 2002-2008 (+3%). Entrambe le differenze sono statisticamente significative.

Il funnel plot con i dati della sopravvivenza netta standardizzata a 5 anni, per regione (grafico E della rispettiva scheda sede specifica, pp. 128-29), conferma la peggior prognosi di 3 regioni del Sud (Campania, Puglia e Sicilia), mentre il valore della Sardegna, pur inferiore al dato del pool italiano, è compreso nell'area in cui non può essere escluso che la differenza dipenda solo dalla precisione della stima. Tutte le altre regioni presentano valori compresi nell'area del grafico compatibile con la variazione casuale del valore di riferimento, con la sola eccezione della Emilia-Romagna che presenta un valore elevato (grafico E della rispettiva scheda sede specifica). Questo potrebbe essere indice sia di un miglior trattamento della malattia sia di una più efficace attività di screening.

La presenza ad ogni età alla diagnosi – anche a quelle interessate ai programmi di screening – di una minor speranza di vita delle donne con tumore della mammella rispetto alla corrispondente popolazione generale (grafico G della rispettiva scheda specifica), e il suo decremento progressivo con l'età, confermano indirettamente il basso livello di sovradiagnosi in Italia.¹⁵

La buona prognosi del tumore è confermata indirettamente anche dal fatto che la maggior parte delle donne cui è stato diagnosticato un tumore muore a causa di altre malattie, in particolare nelle fasce di età più anziane (grafico D della rispettiva scheda specifica).

L'analisi della sopravvivenza netta standardizzata condizionata a 10 anni dalla diagnosi nelle donne vive a 5 anni ha raggiunto valori elevati (90%). Tale dato conferma comunque il permanere di un eccesso di rischio di morte, anche se assai basso, ben oltre i 10 anni.

L'analisi per classe d'età mostra valori superiori al 90%, o di poco inferiori, fino ai 74 anni, per poi scendere di circa 10 punti nelle donne più anziane (grafico B della rispettiva scheda specifica). La differenza di prognosi per classi di età è attenuata dal fatto che nelle fasce progressivamente più anziane aumenta il peso dei decessi attribuibili a patologie concomitanti, questo viceversa è nullo prima dei 40 anni e trascurabile prima dei 50-60 anni (grafico D della rispettiva scheda specifica). D'altra parte, nei casi diagnosticati tra i 30 e i 40 anni la probabilità di morire per il tumore è superiore a quella stimata nei casi diagnosticati in età successive fino a circa 65 anni. Ulteriore conferma dell'impatto che il tumore della mammella ha nelle giovani don-

SURVIVAL FOR CANCER SITES SUBJECT TO SCREENING

Cancer screening has acquired a growing importance as a tool in controlling cancer in various sites. Evaluating the indicator of survival when organized or spontaneous screening is present raises some difficulties. This is because screening is based on earlier identification of the disease compared to clinical diagnosis, so by definition carrying out a screening program implies that the survival rate will increase as the moment of diagnosis is anticipated. Early identification of disease does not necessarily imply that the prognostic outcome will change favourably, with the patient being cured or at least with a postponement of death. Furthermore, screening more easily finds less aggressive lesions that develop slowly. If the progression time of a malignant tumour or a precursor is greater than the duration of a person's life, earlier diagnosis through screening is a negative event both for the patient and the health system (causing useless treatment, undesired effects, resource consumption). The existence of reservoirs of malignant but scarcely progressive lesions is at the root of relevant phenomena of overdiagnosis concerning prostate cancer, thyroid cancer, skin melanoma, and – to an uncertain degree – breast cancer. For obvious reasons, overdiagnosis further falsifies cancer survival data.¹⁰⁻¹² Therefore, when screening is present, we can interpret survival rates even as a function of the intensity and diffusion of screening and reserve considerations on the positive value of screening to sites for which sufficient evidence of effectiveness is available: breast, colorectal, and cervical cancer. Screening program diffusion varies considerably in the various areas of Italy¹³ (Figure 4) and this can be a factor influencing geographical disparity in survival from these types of cancer.

SITES THAT ARE SUBJECT TO PREVALENTLY ORGANIZED SCREENING

*For the cases of **breast cancer** diagnosed in 2005-09, 5-year standardized net survival was 87%. Despite its rising trend, 5-year prognosis is significantly lower in the South (85%), while it is homogeneous in the other areas. (Table 2). The reason for this lies in the different actual coverage of breast cancer screening programs in the South (Figure 4), which at the end of the first decade of the 21st century was just over 30%. A recent assessment by the International Agency for Research on Cancer (IARC) confirmed that mammogram-based screening is effective in reducing mortality for breast cancer in 50-69 year-old women.¹⁴ Trend analysis (Figure 3) shows a substantial increase in 5-year net survival (+8%) compared to cases diagnosed in 1994-96, but a lower increase compared to 2002-08 (+3%). Both differences are statistically significant. The funnel plots with 5-year standardized net survival data, by region (graph E of the site-specific data sheet, p. 128), confirms the worse prognosis in 3 regions of Southern Italy (Cam-*

ne viene dall'esame della speranza di vita dopo la diagnosi del tumore in confronto con la speranza di vita di donne della stessa età (grafico G della rispettiva scheda specifica). Il grafico mostra che nei casi diagnosticati tra 40 e 45 anni c'è un numero particolarmente alto di anni di vita persi a causa del tumore. A partire da questa età la differenza tra l'attesa di vita della popolazione generale e quella delle pazienti affette da tumore della mammella decresce gradualmente fino a diventare esigua nei casi diagnosticati tra le donne più anziane.

I tumori del colon-retto presentano dati di sopravvivenza netta standardizzata a 5 anni piuttosto omogenei per sesso (64-65%, Tabella 1). Per i tumori del colon (maschi e femmine combinati) si registra una sopravvivenza netta standardizzata a 5 anni superiore a quella del retto (65% vs. 62%), la differenza è lieve, ma statisticamente significativa. La sopravvivenza netta standardizzata a 5 anni è significativamente inferiore di 6-7 punti al Sud, in maniera analoga per il colon e per il retto (Tabella 2). I funnel plot con i dati regionali mostrano una situazione simile a quella osservata per i tumori della mammella, con valori al di sotto dell'area di variabilità casuale della sopravvivenza stimata nel pool dei Registri italiani, per le 4 regioni del Sud e spiccatamente superiori per l'Emilia Romagna (grafico E della rispettiva scheda specifica, p. 92). Il ruolo dei decessi per altre patologie nei pazienti affetti da tumori del colon-retto è presente, in particolare nei pazienti più anziani, ma meno rilevante di quanto osservato a proposito dei tumori della mammella (grafico D della scheda specifica).

L'introduzione dello screening per le neoplasie del colon-retto in diverse aree italiane si è avuta a partire dai primi anni Duemila e potrebbe avere causato un incremento della sopravvivenza nel primo o nei primi round di screening per la diagnosi di lesioni infiltranti asintomatiche in persone sottoposte al test per la prima volta. Con lo screening a regime dovrebbe prevalere un effetto di riduzione dell'incidenza legata alla rimozione degli adenomi ad elevato rischio di cancerizzazione.^{16, 17}

Nel Sud l'estensione effettiva dello screening per tale tumore era di entità sostanzialmente trascurabile alla fine del primo decennio degli anni Duemila (Figura 4).¹³ Nel sesso femminile, si osserva una sopravvivenza netta a 5 anni lievemente più elevata nelle classi d'età centrali interessate dallo screening (grafico D della rispettiva scheda sede specifica).

Un ruolo rilevante nel miglioramento della prognosi dei tumori coloretali è stato rivestito anche dai miglioramenti terapeutici sia sul piano chirurgico (miglioramento tecniche chirurgiche, standardizzazione assistenza pre e peri-operatoria, concentrazione della casistica in centri ad alto volume con riduzione della mortalità peri-operatoria, resezione di metastasi a distanza), sia con la chemiote-

pania, Puglia, and Sicily), while the rate for Sardinia, although lower than the Italian data pool, lies within an area of the plot for which it cannot be ruled out that the difference only depends on the accuracy of the estimate. All other regions present rates lying within the area of the chart that is compatible with random variation of the reference value, with the sole exception of Emilia Romagna, which has a high rate (graph E of the site-specific data sheet). This could indicate better treatment for the disease or more efficient screening.

The fact that at any age of diagnosis, including ages involved in screening programs, women with breast cancer have a lower life expectancy compared to the general population (graph G of the site-specific data sheet) and its progressive decrease with age indirectly confirm the low level of overdiagnosis in Italy.¹⁵ The cancer's good prognosis is also indirectly confirmed by the fact that most women who are diagnosed with this cancer die of other diseases, especially at older ages (graph D of the site-specific data sheet).

Conditional standardized net survival 10 years after diagnosis in women having survived 5 years shows high rates (90%). These data, however, confirm that an excess risk of death, albeit quite low, remains for well over 10 years.

Age class analysis shows rates that are over 90%, or just slightly lower, up to 74 years, which diminish then by about 10 points in older women (graph B of the site-specific data sheet). The difference in prognosis by age class is attenuated by the fact that in progressively older age groups the burden of deaths attributable to concurrent diseases increases, whereas it is non-existent before 40 years of age and negligible before 50-60 years of age (graph D of the site-specific data sheet). On the other hand, in cases diagnosed between 30 and 40 years of age, the likelihood of dying from cancer is higher than in cases diagnosed at later ages, up until about 65 years. Further confirmation of the impact breast cancer has in young women comes from analysis of life expectancy after cancer diagnosis compared to life expectancy in women of the same age (graph G of the site-specific data sheet). The graph shows that in cases diagnosed between 40 and 45 years of age there is a particularly high number of years of life lost due to cancer. Starting from this age, the difference between life expectancy of the general population and that of breast cancer patients gradually decreases, until it becomes slight in the cases diagnosed in older women.

Colorectal cancer presents 5-year standardized net survival rates that are homogeneous by gender (64%-65%, Table 1). Colon cancer (males and females combined) has a slightly higher – but statistically significant – five-year standardized net survival compared to rectal cancer (65% vs. 62%). Five-year standardized net survival is significantly lower, by 6-7 percentage points in the South, in the same way for colon as for rectum (Table 2). The funnel plots with the regional data show a similar situation to that of breast cancer, with rates below the area

rapia.¹⁶ Diversità nella qualità delle cure potrebbero contribuire a spiegare la variazione geografica della prognosi. Per quanto riguarda l'andamento temporale, si osserva uno spiccato e significativo incremento della sopravvivenza netta standardizzata a 5 anni per tumore sia del retto sia del colon, sia rispetto alla casistica degli anni 1994-1996 che 2000-2002 (Figura 3). Il miglioramento della sopravvivenza è in buona misura mantenuto anche per i valori a 10 anni dalla diagnosi. La sopravvivenza si riduce a partire dalla classe d'età 65-74, ma in misura più marcata dopo i 74 anni; nei più anziani si osserva una miglior prognosi del sesso maschile (grafico B della scheda specifica).

Per le **neoplasie della cervice uterina**, la sopravvivenza non è un indicatore per la valutazione delle politiche di screening 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 si verificano prevalentemente nelle donne che non si sottopongono allo screening. Anche per questo tumore le percentuali di sopravvivenza sono più elevate per i Registri del Centro-Nord Italia (68-71% vs. 64% al Sud, Tabella 2), con differenze generalmente significative. Questo potrebbe essere almeno in parte spiegato dalla diffusione dallo screening 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. I dati regionali sono comunque tutti compresi nel range di variabilità del dato medio del pool dei Registri italiani (grafico E della rispettiva scheda specifica, p. 130). Dal punto di vista dell'andamento temporale, si osservano aumenti della sopravvivenza di modestissima entità (2% in termini assoluti o meno) e non significativi. L'analisi per età mostra che la sopravvivenza netta diminuisce progressivamente all'aumentare degli anni, con una riduzione più marcata dopo i 74 anni (grafico B della scheda specifica). Nelle pazienti affette da tumore della cervice uterina sono scarsamente rilevanti i decessi attribuibili ad altre malattie (grafico D della scheda specifica).

SEDI OGGETTO DI INTERVENTI DIFFUSI DI ANTICIPAZIONE DIAGNOSTICA NON ORGANIZZATI

La sopravvivenza netta standardizzata a 5 anni per **tumore della prostata** è superiore al 90% nell'insieme dei Registri (Figura 1); l'indicatore mostra valori significativamente inferiori al Sud (88%) rispetto al Centro-Nord (range: 90-

of random variability of survival estimated in the Italian cancer registry pool for the 4 regions of the South, and much higher for Emilia Romagna (graph E of the site-specific data sheet, p. 92). Deaths from other diseases in patients with colorectal cancer play a role, in particular in older patients, but a less relevant role than in breast cancer (graph D of the data sheet).

Screening for colorectal cancer was introduced in various areas of Italy in the first years of the 21st century, and it could have caused an increase in survival in the first round or rounds of screening for the diagnosis of asymptomatic infiltrating lesions in subjects undergoing the test for the first time. With screening at full capacity, an effect of reduction of incidence tied to the removal of advanced adenomas should prevail.^{16, 17}

In the South, actual coverage of screening for colorectal cancer was essentially negligible at the end of the first decade of the 21st century (Figure 4).¹³ In females, a slightly higher 5-year net survival was observed in the central age classes involved in screening (graph D of the site-specific data sheet).

A relevant role in the improvement of the prognosis for colorectal cancer is also played by therapeutic improvements both in surgery (improvement in surgical techniques, standardization of pre- and perioperative care, concentration of cases in high-volume centres, with a reduction in perioperative mortality, resection of distant metastases) and chemotherapy.¹⁶ Differences in quality of care could contribute to explain the geographical disparity of prognosis.

As for time trends, a dramatic, significant increase in 5-year standardized net survival is observed for both rectum and colon cancer, compared to cases from 1994-96, as well as 2000-02 (Figure 3). The improvement in survival largely remains even for rates at 10 years after diagnosis. Survival falls starting from the 65-74 year age class, but more noticeably after 74 years of age; in older patients a better prognosis is observed in males (graph B of the site-specific data sheet).

*For **cervical cancer**, survival is not as important an indicator for screening program assessment as incidence of invasive and pre-invasive forms. Cytology screening tends to reduce the incidence of invasive forms thanks to diagnosis and treatment of pre-malignant lesions. Therefore, survival data for Italy, as for other Western countries, refer to a reduced number of infiltrating carcinomas which prevalently occur in women who do not undergo screening. Even for this type of cancer, survival percentages are higher in the registries from Central and Northern Italy (68%-71% vs. 64% in the South; Table 2), with differences that are generally significant. This could at least partly be explained by the spread of organized screening, due to what is known as prevalence round: when a part of the population is screened for the first time, responding to an invitation within an organized screening program, an increase in incidence of infiltrating tumours is observed, mainly at an early stage. Regional data, in any case, all fall within*

92%, Tabella 2). Il funnel plot evidenzia che i dati regionali sono tutti compresi entro il range di variazione della diversa precisione delle stime dei valori dalla sopravvivenza rilevata nel pool dei Registri italiani (grafico E della rispettiva scheda specifica, p. 136). Rilevante è l'aumento della sopravvivenza netta standardizzata a 5 anni, che in termini assoluti è più elevata di circa il 18 punti percentuali rispetto al triennio 1994-96 e di 4 punti % rispetto al 2000-02 (Figura 3). Per la sopravvivenza netta a 10 anni, che raggiunge circa il 90%, l'aumento è anche più marcato. Vi è comunque una tendenza alla stabilizzazione delle stime nei periodi più recenti che potrebbe derivare da una certa saturazione delle attività di screening spontaneo. Analizzando gli indicatori per classe d'età si osserva una riduzione della sopravvivenza netta a 5 anni nella fascia 75-84 anni e un crollo marcato dei valori nei soggetti con età maggiore di 84 anni rispetto alle età più giovani (grafico B della scheda specifica). Questi dati sono largamente influenzati dalla crescita dello screening opportunistico mediante PSA, diffuso progressivamente dall'inizio degli anni Novanta nel Centro-Nord e, presumibilmente solo in tempi più recenti, nelle regioni del Sud. Tale pratica diagnostica generalmente non interessa gli uomini oltre gli 85 anni di età. Se la diffusione dello screening spontaneo 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 un dibattito scientifico ultradecennale, rimane dubbio il rapporto benefici/danni che tale pratica può comportare.¹⁸ Lo studio ERSPEC ha evidenziato una sostanziale riduzione della mortalità (il 21% dopo 13 anni) attribuibile al test con PSA.¹⁹ Rimangono però ampi gli effetti avversi conseguenti a questa procedura, per la diagnosi in larga misura di tumori a basso rischio di progressione con conseguente sovradiagnosi e sovratrattamento e le complicazioni da questo causate.¹⁹ 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'importanza della sovradiagnosi è confermata sia dalla sostanziale sovrapposizione della speranza di vita tra i pazienti con tumore della prostata con quella della corrispondente popolazione generale dopo i 60 anni, sia dalla importanza preponderante che, dopo tale età, rivestono nei pazienti affetti da tumore della prostata i decessi attribuibili ad altre patologie (grafici D ed E della scheda specifica). L'indicatore può dunque essere interpretato come misura indiretta dell'intensità dell'attività diagnostica. Pertanto nel caso del tumore della prostata, elevati valori di sopravvivenza netta non possono essere interpretati come una misura di efficacia del servizio sanitario.

the range of variability of the mean data of the pool of Italian cancer registries (graph E of the site-specific data sheet, p. 130). From the point of view of time trends, slight, non-significant survival increases are observed (2% or less in absolute terms). Age-based analysis shows that net survival progressively diminishes as age rises, with a more marked reduction after 74 years of age (graph B of the site-specific data sheet). In patients affected by cervical cancer, deaths attributable to other diseases are scarcely relevant (graph D of the site-specific data sheet).

SITES THAT ARE SUBJECT TO WIDESPREAD

NON-ORGANIZED ACTIVITY OF DIAGNOSTIC ANTICIPATION

Five-year standardized net survival for prostate cancer is above 90% in the Italian pool of cancer registries (Figure 1); the value of the indicator shows markedly lower rates in the South (88%) compared to the Centre-North (range: 90%-92%; Table 2). The funnel plot shows that regional data are all included within the range of variation of the different precision of estimates of survival recorded in the Italian cancer registry pool (graph E of the site-specific data sheet, p. 136). The increase in 5-year net survival is relevant; in absolute terms, it is higher by about 18 percentage points compared to the period 1994-96 and 4 percentage points compared to 2000-02 (Figure 3). The increase is even more significant for net survival at 10 years, which is about 90%. There is, in any case, a tendency for estimates to stabilize in the most recent periods; this could be the result of saturation of the activities of spontaneous screening. Analysing the indicators by age class, a reduction in 5-year net survival is observed in the 75-84 year age class, along with a marked drop in rates in subjects over 84 compared to younger ages (graph B of the site-specific data sheet). These data are largely influenced by the growth of opportunistic screening of PSA, which spread gradually from the early 1990s in the Centre-North and, presumably only in more recent times, in the regions of the South of Italy. This diagnostic practice generally does not involve men over 85. Whereas spontaneous screening for prostate cancer is an established fact, its interpretation is more controversial, especially from the point of view of survival. Despite more than a decade of scientific debate, the benefit/damage ratio of PSA testing is still controversial.¹⁸ The ERSPEC study showed a sizeable reduction in mortality (21% after 13 years) attributable to PSA testing.¹⁹ However, the procedure has ample adverse effects, due to widespread diagnosis of tumours with low risk of progression, resulting in overdiagnosis, overtreatment, and complications from treatment.¹⁹ The large number of cases found by screening which would not have progressed to disease and even less to death (overdiagnosis), causes, along with diagnostic anticipation, a considerable, persistent increase in survival. The relevance of overdiagnosis is confirmed by the essentially identical life expectancy of prostate cancer patients and the corresponding general population after 60 years of age,

Il **melanoma cutaneo** ha una sopravvivenza netta standardizzata a 5 anni dell'89% nel sesso femminile e di circa l'85% nei maschi (Tabella 1); le differenze di genere sono statisticamente significative. La sopravvivenza condizionata netta standardizzata a 10 anni dalla diagnosi nei pazienti vivi dopo 5 anni si avvicina al 100% in entrambi i generi (Tabella 1). Per questo tumore la sopravvivenza nel Sud Italia appare significativamente inferiore rispetto alle altre aree italiane (Tabella 2). Se si considera il sottoinsieme dei Registri con lungo periodo di rilevazione dell'incidenza, l'andamento temporale in aumento della sopravvivenza netta e standardizzata a 5 e a 10 anni appare più che doppio nei maschi con conseguente tendenza alla riduzione dello squilibrio di genere (Tabella 3). La sopravvivenza presenta una riduzione graduale nelle successive classi di età, specie nella fascia più anziana (grafico B della scheda specifica, p. 118). L'aumento della sopravvivenza nel genere maschile potrebbe essere la conseguenza di una crescente partecipazione negli anni degli uomini alle attività di diagnosi precoce (autoesame dei nevi e screening opportunistico), attenuando gli effetti della tradizionale maggior partecipazione delle donne alla diagnosi precoce del melanoma.^{20,21} Anche per questo tumore 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. Il fatto che una quota rilevante di pazienti affetti da melanoma muoia per altre malattie, in particolare nelle età più avanzate, è coerente con l'ipotesi di una rilevante sovradignosi (grafico D della rispettiva scheda specifica). In accordo con tale dato, la differenza nella speranza di vita dei pazienti con melanoma si riduce con l'età, fino quasi ad annullarsi nei più anziani (grafico G della rispettiva scheda specifica).

La sopravvivenza netta standardizzata a 5 anni dei **tumori della tiroide** è del 95% nel genere femminile e del 90% per i maschi (differenza statisticamente significativa, Tabella 1). A differenza di quanto osservato per molti altri tumori, la distribuzione per area geografica mostra negli uomini una sostanziale omogeneità e nelle donne valori più elevati al Nord-Est e al Centro e più bassi al Nord-Ovest e al Sud (grafico A della rispettiva scheda sede specifica, p. 156). Il funnel plot evidenzia che i dati regionali sono sostanzialmente compatibili con la variabilità casuale delle stime. Notevoli incrementi della sopravvivenza netta standardizzata, sia a 5 sia a 10 anni, sono osservati sia nel sesso femminile sia, in misura ancora più accentuata, in quello maschile (differenze significative, Tabella 3). La sopravvivenza netta a 5 anni specifica per età si mantiene su valori molto elevati fino ai 75 anni in entrambi i generi, per poi ridursi

as well as by the preponderant role which, after that age, deaths from other diseases have in prostate cancer patients (graphs D and E of the site-specific data sheet). This indicator can therefore be interpreted as an indirect measure of the intensity of diagnostic activity. In the case of prostate cancer, therefore, high net survival rates cannot be interpreted as a measure of the effectiveness of the health service.

Skin melanoma has a 5-year standardized net survival of 89% in females and about 85% in males (Table 1); the differences are statistically significant. Standardized net conditional survival at 10 years from diagnosis in patients alive after 10 years is close to 100% in both genders (Table 1). For this type of cancer, survival in Southern Italy is significantly lower than in other Italian areas (Table 2). If the subset of registries with a long period of incidence registration is considered, the increasing trend over time of net standardized survival at 5 and 10 years is more than double in males, with a consequent tendency to a reduction in gender disparity (Table 3). Survival presents a gradual reduction in the subsequent age classes, in particular in the oldest age group (graph B of the site-specific data sheet). The increase in survival in males could be a consequence of a growing participation of men over the years in early diagnosis activities (self-examination of moles and opportunistic screening), diminishing the effect of the traditionally larger participation of women in early diagnosis of melanoma.^{20,21} Even for this type of cancer, survival is burdened by a potentially high proportion of overdiagnosis, and it is therefore difficult to interpret the effectiveness of health intervention; besides, there is no proof of the effectiveness of early diagnosis itself, if not by analogy with other types of screening that have been shown to be valid. The fact that a high proportion of patients suffering from melanoma dies from other diseases, in particular at older ages, is consistent with the hypothesis of considerable overdiagnosis (graph D of the site-specific data sheet). In accordance with this, the difference in the life expectancy of patients with melanoma diminishes with age, until it is almost non-existent in the oldest patients (graph G of the site-specific data sheet). Five-year standardized net survival for **thyroid cancer** is 95% in females and 90% in males (statistically significant difference; Table 1). Geographical distribution shows, unlike in many other types of cancer, a substantial uniformity in men, and in women higher rates in the North-East and Centre and lower rates in the North-West and South (graph A of the site-specific data sheet, p. 156). The funnel plot shows that the regional data are essentially compatible with random variability of estimates. Considerable improvements in standardized net survival, both at 5 and 10 years, can be observed in females and, even more so, in males (significant differences; Table 3). Age-specific 5-year net survival remains at very high rates up until 75 years in both genders, dropping significantly then by about 20-30 percentage points at older ages (graph B of the site-specific data sheet). The inclusion

significativamente di circa 20-30 punti nelle classi d'età più anziane (grafico B della rispettiva scheda specifica). L'inclusione del tumore della tiroide tra i tumori soggetti a diagnosi precoce potrebbe meravigliare dal momento che uno screening per tale tumore non è previsto e non troverebbe giustificazione in considerazione della ridotta mortalità causata da questa malattia. Tuttavia la diffusione di nuove tecniche diagnostiche combinata con un aumento della sorveglianza medica della funzionalità tiroidea rende conto della diagnosi di una quota rilevante dei casi, comportando un importante effetto di sovradiagnosi che in molti Paesi raggiunge l'80%-90% dei casi,¹¹ come effetto collaterale di una variazione di intensità e qualità delle attività diagnostiche. I dati presentati relativi alla assenza di differenze rilevanti negli anni potenziali di vita persa tra i pazienti con diagnosi di tumore tiroideo e la corrispondente popolazione generale confermano la ridottissima malignità della gran parte dei tumori tiroidei e la conseguente rilevante sovradiagnosi (grafico G della rispettiva scheda specifica), non priva di effetti collaterali indesiderati (quali: tiroidectomia, resezione linfonodi collo, necessità della terapia ormonale sostitutiva).

In linea generale, i tumori maligni oggetto di screening oncologico di qualunque genere, organizzato e non, hanno in comune sopravvivenze elevate anche se tra loro non completamente sovrapponibili. In particolare, per i tumori del colon-retto e della cervice la sopravvivenza è sensibilmente inferiore rispetto alle altre sedi di screening. E' da rilevare che queste due sedi tumorali condividono l'individuazione allo screening di lesioni premaligne e l'assenza di un pool di lesioni non progressive in grado di dar luogo al fenomeno della sovradiagnosi. Molto più simili tra loro sono i valori delle sopravvivenze condizionate a 10 anni dalla diagnosi nei pazienti sopravvissuti i primi 5 anni, in particolare, i tumori di cervice uterina, del colon-retto e della mammella presentano valori attorno al 90-94%, mentre il tumore della tiroide e il melanoma presentano valori prossimi al 100% (Tabella 1).

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. Per esempio i tumori maligni della mammella femminile e del colon-retto rientrano in questo gruppo. Distinguere il ruolo prognostico dei trattamenti terapeutici da quello esclusivo dello screening è compito particolarmente arduo; infatti lo screening permette la diagnosi di tumori di estensione più limitata, rendendo poi più efficace l'applicazione dei trattamenti disponibili. Entrare nel merito del ruolo dello screening oppure dei trattamenti terapeutici nell'efficacia nel controllo della malattia esula dalle finalità del presente lavoro.

of thyroid cancer among cancers subject to early diagnosis could be considered surprising, since there is no screening for this type of cancer and screening would not be justified in consideration of the low mortality caused by this disease. Nevertheless, the diffusion of new diagnostic techniques, combined with an increase in medical surveillance of thyroid function, accounts for diagnosis of a relevant number of cases, resulting in a sizeable effect of overdiagnosis, which in many countries represents 80%-90% of cases,¹¹ as a side effect of a variation in the intensity and quality of diagnostic procedures. The data presented concerning the absence or relevant differences over the years of potential years of life lost between patients with a diagnosis of thyroid cancer and the corresponding general population confirm the extremely low malignancy of most thyroid cancers and consequent significant overdiagnosis (graph G of the site-specific data sheet), which is not devoid of undesired side effects (e.g., thyroidectomy, neck dissection, need for hormone replacement therapy).

In general, malignant tumours that are subject to cancer screening of any sort, whether organized or not, have high – though not identical – survival rates in common. In particular, survival is significantly lower for colorectal and cervical cancer compared to the other sites subject to screening. It must be noted that these two cancer sites share identification at screening of pre-malignant lesions and the absence of a pool of non-progressive lesions which can lead to overdiagnosis. The rates for conditional survival at 10 years from diagnosis in patients who survived the first 5 years are much more similar to each other; in particular, cervical, colorectal, and breast cancer present rates of about 90%-94%, while thyroid cancer and melanoma present values close to 100% (Table 1).

Cancer sites subject to screening include malignant tumours for which effective treatment is available that can improve over time. For instance, female breast cancer and colorectal cancer fall into this group. It is particularly difficult to distinguish the prognostic role of therapeutic treatment from the exclusive role of screening; screening makes it possible to diagnose smaller cancers, making application of available treatments more effective. Focusing on the efficacy of the role of screening or therapeutic treatment in disease control lies beyond the scope of this work.

OTHER CANCER SITES

Head and neck cancer is comprised of an extremely heterogeneous group of cancers that are mainly caused by smoke and alcohol (more often their interaction). Five-year net survival decreases as the age class grows, with an extremely different behaviour by gender (graph B of the site-specific data sheet, p. 70). Significant reductions are observed in men, of about 16 percentage points for the 75-year age class compared to the 44-year-and-younger age class, and of 30 percentage points in women. Furthermore, compared to men, women have more favourable

ALTRE SEDI TUMORALI

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 netta a 5 anni decresce al crescere della classe di età con un comportamento estremamente differente per genere (grafico B della rispettiva scheda specifica, p. 70). Infatti si osservano riduzioni significative negli uomini di circa 16 punti percentuali per la classe 75 rispetto alla classe di età inferiore ai 44 anni, e di 30 punti percentuali nelle donne. Inoltre per le donne, rispetto al genere maschile, vi è un vantaggio nelle classi fino a 74 anni e uno svantaggio nelle classi più anziane. 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 1994 al 2009 una crescita significativa di poco più di 7 punti percentuali sulla sopravvivenza netta standardizzata a 5 anni (Figura 3). Questo può essere in gran parte giustificato dalle motivazioni in precedenza esposte e in parte spiegato dallo sviluppo della tecnica chirurgica, combinata con i trattamenti radioterapici, combinazione che spesso permette di ottenere il trattamento radicale della lesione primitiva. Il confronto della sopravvivenza standardizzata mostra una sostanziale omogeneità tra le diverse aree geografiche.

L'analisi dell'andamento temporale per i **tumori dello stomaco** mostra una sopravvivenza netta standardizzata a 5 anni sostanzialmente invariata (grafico H della rispettiva scheda specifica, p. 78). Circa la metà dei pazienti sopravvissuti dopo il primo anno dalla diagnosi muore nei successivi 5 anni di follow-up, mentre i pazienti vivi a 5 anni dalla diagnosi hanno elevati valori di sopravvivenza nei 5 anni successivi (Tabella 1). Si registra un certo divario tra le aree geografiche, con valori più bassi al Centro-Sud per le femmine e solo al Sud per i maschi (grafico A della scheda specifica). A tutte le età lo sviluppo di un tumore gastrico determina una consistente riduzione della speranza di vita rispetto alla popolazione generale, ben evidente fino alle età più avanzate (grafico G della scheda specifica). I decessi per altre cause hanno scarsa rilevanza sulla mortalità tra i pazienti effetti da tale tumore (grafico D della scheda specifica).

I **tumori dell'ovaio** presentano valori di sopravvivenza netta standardizzata a 5 anni del 40% (Tabella 1) con un modesto incremento temporale (grafico H della rispettiva scheda specifica, p. 134). L'analisi per classe di età mostra un importante gradiente dalle classi di età inferiore ai 44 anni a quelle più anziane, con un significativo decremento di 56 punti percentuali (grafico B della rispettiva scheda sede spe-

rates up to 74 years of age, and less favourable rates in the oldest age classes. A similar gap could be explained, as for almost all chronic diseases, either by the inclusion of less aggressive forms, or by diagnostic anticipation. Time trend analysis shows a significant increase from 1994 to 2009 of slightly less than 7 percentage points on 5-year standardized net survival (Figure 3). This can mostly be explained by the reasons described above, and in part by the development of surgical techniques, combined with radiotherapy treatment, as this combination often makes it possible to obtain radical treatment of the primary lesion. Comparison of standardized survival shows rates that are quite uniform in the different geographical areas.

Time trend analysis for **stomach cancer** shows essentially unvaried 5-year standardized net survival (graph H of the site-specific data sheet, p. 78). About half of the patients who survived the first year after diagnosis die in the subsequent 5 years of follow-up, while patients who are alive 5 years after diagnosis have high survival values in the 5 subsequent years (Table 1). There is a certain gap between geographical areas, with values that are lower in females in the Centre-South and only in the South in males (graph A of the site-specific data sheet). At all ages, developing a gastric tumour leads to a consistent reduction in life expectancy compared to the general population, which is well evident up to the oldest age groups (graph G of the site-specific data sheet). Deaths from other causes have little relevance on mortality among patients with this cancer (graph D of the site-specific data sheet).

Ovarian cancer has a 40% 5-year standardized net survival rate (Table 1) with a moderate increment over time (graph H of the site-specific data sheet). Analysis by age class shows a steep gradient from age classes under 44 years to older ones, with a significant 56 percentage point decrease (graph B of the site-specific data sheet, p. 134), likely explained by the different proportion of cases with very advanced disease at the moment of diagnosis and by comorbidities present in old patients, which prevent extensive treatment and chemotherapy. No geographical gradient is observed (graph A of the site-specific data sheet). Even in this disease, developing cancer leads to a consistent reduction in life expectancy compared to the general population, and this is well evident up to the oldest age groups (graph G of the site-specific data sheet); the reduction in life expectancy is less marked in younger women, in consideration of the better prognosis. Deaths from other causes have scarce relevance on mortality among patients affected by this type of cancer (graph D of the site-specific data sheet).

Corpus uteri cancer continues to have a good prognosis (5-year standardized net survival: 77%; Table 1) with limited geographical variations between the various Italian areas (Table 2). A modest, non-significant survival increase is observed for this type of cancer (data not shown). Conditional standardized net survival shows that one year after diagnosis the

cifica), verosimilmente spiegato dalla diversa quota di casi con malattia molto avanzata al momento della diagnosi e alla comorbidità presente per le pazienti anziane che pregiudica interventi estesi e chemioterapia. Non è evidente alcun gradiente geografico (grafico A della scheda specifica). Anche per questa patologia lo sviluppo di un tumore determina una consistente riduzione della speranza di vita rispetto alla popolazione generale, ben evidente fino alle età più avanzate (grafico G della rispettiva scheda specifica); la riduzione della speranza di vita è meno marcata nelle donne più giovani, in relazione alla migliore prognosi. Sulla mortalità tra i pazienti affetti da tale tumore hanno scarsa rilevanza i decessi per altre cause (grafico D della scheda specifica).

I **tumori maligni del corpo dell'utero** continuano a mostrare una buona prognosi (sopravvivenza netta standardizzata a 5 anni: 77%, Tabella 1) con modeste variazioni geografiche tra le aree italiane (Tabella 2). Nel corso degli anni si evidenzia un modesto e non significativo incremento di sopravvivenza per questo tumore (dati non presentati). La sopravvivenza condizionata netta standardizzata mostra che dopo un anno dalla diagnosi non si esaurisce il rischio di decesso per la malattia, anche se permane non molto accentuato almeno fino a 10 anni (Tabella 1). Nelle età più anziane si evidenzia un certo peso dei decessi per patologie concomitanti (grafico D della rispettiva scheda specifica, p. 132). La riduzione nella speranza di vita nelle donne con tumore del corpo dell'utero è sostanzialmente costante alle diverse età alla diagnosi (grafico G della rispettiva scheda specifica).

L'andamento della sopravvivenza per **tumore del rene** presenta alcuni aspetti in comune con quello del carcinoma della tiroide e forti somiglianze con i tumori maligni oggetto di screening. La diffusione di indagini di diagnostica per immagini (ecografia, tomografia assiale computerizzata) nella popolazione può essere alla base di diagnosi a uno stadio precoce asintomatico e della individuazione di lesioni non progressive (sovradiagnosi). La sopravvivenza netta standardizzata a 5 anni è elevata e simile nei due generi e tra le varie aree geografiche (Tabelle 1 e 2). I Registri con lunghe serie storiche evidenziano un andamento temporale con un aumento significativo (attorno all'11%, per il confronto con il 1994-1996, Figura 3A). La sopravvivenza condizionale netta standardizzata è elevata già dopo un anno dalla diagnosi e aumenta attorno al 90% per i sopravvissuti a 5 anni (Tabella 1). Anche per questo tumore la riduzione nella speranza di vita è abbastanza costante alle diverse età alla diagnosi (grafico G della rispettiva scheda specifica, p. 140).

I **tumori del testicolo** presentano una elevata sopravvivenza netta standardizzata a 5 anni (intorno al 90%), coerente con valori della sopravvivenza condizionata dopo 1 e 5 anni dalla diagnosi prossimi al 100%, sostanzialmen-

risk of death from the disease does not disappear, and it persists – although it is not very high – for at least 10 years (Table 1). In older age classes, deaths from concurrent diseases have a certain weight (graph D of the site-specific data sheet, p. 132). The reduction in life expectancy in women with cancer of the corpus uteri is essentially constant at the various ages at diagnosis (graph G of the site-specific data sheet).

*Survival trends for **kidney cancer** (or renal cancer) present certain common aspects with thyroid carcinoma and strong similarities to malignant tumours that are subject to screening. The diffusion of diagnostic imaging (ultrasound, CT scan) can lead to diagnosis at an early asymptomatic stage, and identification of lesions that might not progress (overdiagnosis). Five-year standardized net survival is high, and similar in the two genders and between the various geographical areas (Tables 1 and 2). Long-standing registries show a significant increase over time (around 11% compared to 1994-96); Figure 3A. Conditional standardized net survival is already high one year after diagnosis and increases to about 90% for subjects who have survived 5 years (Table 1). Even for this type of cancer, the reduction in life expectancy is fairly constant at the various ages at diagnosis (graph G of the site-specific data sheet, p. 140).*

***Testicular cancer** presents a high 5-year standardized net survival (around 90%), consistent with conditional survival rates 1 and 5 years after diagnosis, which are close to 100% and essentially homogeneous between various geographical areas (Tables 1 and 2). Age trends show first a reduction in survival rates after 64 years of age, and a more pronounced drop after 74 years of age (graph B of the site-specific data sheet, p. 138). In relation to the high survival rates, the loss of life expectancy in patients suffering from this cancer compared to the general population is marginal at all ages (graph G of the site-specific data sheet).*

***Laryngeal cancer** has a 5-year standardized net survival of about 70%, which is similar in the two genders and all geographical areas (Tables 1 and 2). Age trends show a modest reduction in older age classes (graph B of the site-specific data sheet, p. 108). Conditional standardized net survival shows that one year after diagnosis the risk of dying from the disease does not go away, but remains, although not very marked, at least until 10 years after diagnosis (graph G of the data sheet). In patients who have died, the role of other causes of death remains highly significant (graph D of the data sheet).*

THERAPEUTIC IMPROVEMENTS AND PROGNOSIS IN CANCER PATIENTS

Although assessment of the impact of improvement in diagnostic techniques and treatment on the prognosis of cancer patients lies beyond the scope of this work, the particular nature of the events that have occurred in the period under study suggest a few considerations. The analysis presented here compares a time interval of incidence that goes from the middle of the 1990s to the end of

te omogenea tra le diverse aree geografiche (Tabelle 1 e 2). L'andamento per età evidenzia una prima riduzione dei livelli di sopravvivenza dopo i 64 anni e una più rilevante dopo i 74 anni (grafico B della rispettiva scheda specifica, p. 138). In relazione alla elevata sopravvivenza, la perdita di speranza di vita nei pazienti affetti da tale tumore a confronto con la popolazione generale è di rilevanza marginale a tutte le età (grafico G della rispettiva scheda specifica). I **tumori della laringe** presentano una sopravvivenza netta standardizzata a 5 anni intorno al 70%, simile nei due generi e tra le aree geografiche (Tabelle 1 e 2). L'andamento per età mostra una modesta riduzione nelle età più anziane (grafico B della rispettiva scheda specifica). La sopravvivenza netta standardizzata condizionata mostra che dopo un anno dalla diagnosi non si esaurisce il rischio di decesso per la malattia, che permane, sebbene non molto accentuato, almeno fino a 10 anni (grafico G della rispettiva scheda specifica). Nei pazienti deceduti è molto rilevante il ruolo delle «altre cause di morte» come causa di decesso (grafico D della rispettiva scheda specifica, p. 108).

MIGLIORAMENTI TERAPEUTICI E PROGNOSI DEI PAZIENTI ONCOLOGICI

Anche se la valutazione dell'impatto che il miglioramento delle tecniche diagnostiche e delle terapie ha avuto sulla prognosi dei pazienti oncologici è fuori dagli obiettivi del presente lavoro, la particolarità degli eventi sopravvenuti nel periodo in studio suggerisce alcune considerazioni. Infatti le analisi effettuate presentano confronti in un intervallo temporale di incidenza che va dalla metà degli anni Novanta alla fine del primo decennio degli anni Duemila, periodo in cui si sono avuti importanti progressi in campo oncologico.

La diagnostica ha visto un miglioramento della capacità d'indagine attraverso la radiologia per immagini con l'avvento di nuove e più sofisticate apparecchiature per ecografia, tomografia assiale computerizzata e risonanza magnetica, utilizzate anche per effettuare prelievi ago-biopsici guidati, e successivamente con l'introduzione della tomografia a emissione di positroni. Tra l'altro, l'uso degli strumenti diagnostici più moderni ha portato a una più precoce individuazione della comparsa di metastasi, con una migliore possibilità di risposta ai trattamenti terapeutici.²³ Anche in campo endoscopico le apparecchiature e le tecniche hanno avuto un miglioramento che si è tradotto in una migliore performance diagnostica.

In tale arco temporale si sono inoltre profondamente modificate le terapie oncologiche per l'introduzione di nuovi agenti citotossici (platinoidi, taxani, irinotecan, eccetera) e nuovi agenti ormonali (inibitori dell'aromatasi, antiandrogeni). Di questi progressi farmacologici ha beneficiato anche la terapia delle fasi metastatiche di alcune for-

the first decade of the 21st century, a period in which important progress was achieved in the field of oncology.

Diagnostics have seen an improvement in investigation through imaging, with the advent of new, more sophisticated machines for ultrasound, computerized tomography (CT scan), and magnetic resonance imaging (MRI), which are used even to perform guided needle biopsies, and, subsequently, with the introduction of positron emission tomography (PET scan). Among other things, use of more modern diagnostic tools has led to earlier identification of metastasis onset, with a better possibility of response to therapeutic treatment.²³ Even in the field of endoscopy, machines and techniques have experienced advances that have resulted in a better diagnostic performance.

Over this period, furthermore, cancer therapies have deeply changed with the introduction of new cytotoxic agents (platinum-based agents, taxanes, irinotecan, etc.) and new hormone therapy drugs (aromatase inhibitors, antiandrogens). These pharmaceutical advances have provided benefits even in the treatment of the metastatic stages of certain cancer types.²²⁻²⁵ For instance, in the case of metastatic breast cancer, important differences in survival were observed in US population cohorts diagnosed between 1997 and 2001, in relation to the introduction of aromatase inhibitors, docetaxel, and trastuzumab.²² The diffusion in current clinical practice of new therapies that have proved effective in selected patients enrolled in clinical trials can reasonably imply benefits that can be shown even in population-based survival.

At the end of the 1990s, molecular biology was included in the clinical approach as a useful way to identify patients who have particular features within the same histopathological type of cancer. An example is c-erbB-2 determination first in breast cancer and later in stomach cancer. Drugs (Trastuzumab and Lapatinib) were developed to target it that can obtain previously unimaginable results both in advanced disease and in adjuvant therapy, with an advantage in terms of survival estimated to be around 15%-20% for both diseases.

Without doubt, adjuvant therapies (chemo-radiotherapy) have played an extremely important role after surgery in early disease in improving survival in subjects with cancer, particularly in patients with breast and colorectal cancer.

Furthermore, improvements in surgical techniques, associated with standardization of pre- and perioperative care, nutritional support therapies, improved anaesthesia techniques, and concentration of cases in high-volume centres, have led to a reduction in perioperative mortality and mortality in the 30 days after surgery.¹⁶ Moreover, surgical treatment of metastasis has spread, in particular in subjects with secondary localizations in the liver and lung. In patients with colorectal cancer, 5-year survival of patients treated with surgery for liver and lung metastasis between 1988 and 2009 more than doubled, with an improvement in absolute terms by 9 percentage points.²⁵

me tumorali.²²⁻²⁵ Per esempio, nel caso del tumore della mammella metastatico importanti differenze nella sopravvivenza sono state osservate in coorti di popolazione americane diagnosticate tra il 1997 e il 2001, in relazione all'introduzione di inibitori dell'aromatasi, del docetaxel e del trastuzumab.²² La diffusione nella pratica clinica corrente delle nuove terapie, che hanno dimostrato efficacia nei pazienti selezionati arruolati in trial clinici, può ragionevolmente tradursi in benefici evidenziabili anche nella sopravvivenza valutata su base di popolazione.

Alla fine degli anni Novanta è entrata nell'approccio clinico la biologia molecolare utile per individuare pazienti che hanno caratteristiche particolari all'interno dello stesso tipo istopatologico di malattia tumorale. È il caso della determinazione c-erbB-2 nel carcinoma della mammella e successivamente dello stomaco. Per questo target sono stati sviluppati dei farmaci (Trastuzumab e Lapatinib) in grado di ottenere risultati precedentemente impensabili sia nella malattia avanzata sia come terapia adiuvante, con un vantaggio in termini di sopravvivenza stimato intorno al 15-20% per entrambe le patologie.

Sicuramente le terapie adiuvanti (chemio-radioterapia) hanno avuto un ruolo importantissimo, dopo la chirurgia nella malattia early, nel migliorare la sopravvivenza dei soggetti affetti da cancro, ciò in particolare per i pazienti affetti da tumore della mammella e del colon-retto.

Inoltre, sul piano chirurgico si sono verificati miglioramenti nelle tecniche chirurgiche, associati alla standardizzazione dell'assistenza pre e peri-operatoria, alle terapie di supporto nutrizionali, al miglioramento delle tecniche di anestesia, e al concentramento della casistica in centri ad alto volume, che hanno portato a una riduzione della mortalità peri-operatoria e nei 30 giorni post intervento.¹⁶ Inoltre si è diffusa la pratica del trattamento chirurgico delle metastasi in particolare in soggetti con localizzazioni secondarie al fegato e al polmone. Nei pazienti con carcinoma del colon-retto la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti trattati con chirurgia per metastasi epatiche e polmonari, tra il 1988 e il 2009, è più che raddoppiata, con un miglioramento in termini assoluti di 9 punti percentuali.²⁵

CONCLUSIONI

La complessa analisi dei dati di sopravvivenza effettuata si può concentrare in un commento finale che consideri quattro linee principali di riflessione:

1. TREND DI SOPRAVVIVENZA

I dati dei Registri Tumori con più lunghe serie storiche mostrano un progressivo miglioramento della prognosi per il totale dei tumori sia a 5 anni sia a 10 anni dalla diagnosi. Questo incremento riguarda in misura variabile le diver-

CONCLUSIONS

The complex analysis of survival data carried out here can be summed up in a final comment presenting four main lines for consideration:

1. SURVIVAL TRENDS

The data from cancer registries with the longest historical series show a progressive improvement in prognosis for cancers as a whole, at both 5 and 10 years after diagnosis. This increase affects the various cancer sites in a variable measure, but it is generally scarcely relevant for sites in which there has been no improvement in early diagnosis or treatment. This group of cancers, which still have a poor prognosis, includes relevant diseases, such as lung cancer. In general, the improvement in prognosis has several causes: diffusion of screening and therapeutic advances are among the most relevant factors in the period under study. For certain sites that are subject to non-organized screening (e.g., prostate cancer and melanoma), the improvement in prognosis is instead, at least in part, an artefact caused by overdiagnosis.

2. THE ROLE OF AGE

In most cancers, survival decreases progressively as age at diagnosis rises. The form of this relation, however, is quite variable. For certain sites a sudden drop in older age classes is observed, while for others there is a gradual reduction in survival rates as age increases. Usually, in more advanced age classes (>75 years) survival is truly low, with rates that are often half of those of younger age groups (15-44 years). Indications on prognosis in older patients can be inferred by the graphs presented in this monograph, assessing probability of death, separating the role of cancer from that of other causes of death. At older ages, it must be considered that cancer patients often have a non-insignificant likelihood to die even from other causes. On one hand, this reduces the likelihood to die from cancer, on the other hand it must be considered that in these patients death occurs more often before it would as the sole consequence of the presence of cancer.

In older patients, gender disparity in survival tends to disappear and even differences between different sites diminish. In other words, extreme old age tends to be an equalizer, in a context that includes delayed access to diagnosis, absence of screening, and less aggressive diagnostic and therapeutic approaches, or even absence of treatment. A further element to be pondered is the reduction in the life expectancy of the general population with ageing, and the concurrence in older patients of diseases linked to common risk factors for all types of cancers, such as cardiovascular diseases. These diseases heavily condition therapeutic choices for cancer and the treatment of the chronic co-existing condition, which, more and more often, is the cause of death. Even at older ages, onset of cancer still implies a reduc-

se sedi tumorali, ma è generalmente di scarsa rilevanza per le sedi per le quali non si sono verificati né miglioramenti della diagnosi precoce, né della terapia. In questo gruppo di tumori, che permangono a cattiva prognosi, rientrano alcune patologie rilevanti quali, per esempio, il tumore del polmone. L'incremento di prognosi ha in generale diverse cause: la diffusione dello screening e i miglioramenti terapeutici sono tra i fattori rilevanti avvenuti nel periodo in studio. Per alcune sedi interessate da screening non organizzati (quali prostata e melanoma), il miglioramento della prognosi è invece, almeno in parte, un artefatto dovuto alla sovradiagnosi.

2. IL RUOLO DELL'ETÀ

In gran parte dei tumori maligni la sopravvivenza decresce progressivamente all'aumentare dell'età alla diagnosi. 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 alla progressiva crescita dell'età. In genere nelle età più avanzate (>75 anni) la sopravvivenza è decisamente bassa, con valori spesso dimezzati rispetto alle classi più giovani (15-44 anni). Indicazioni sulla prognosi negli anziani possono essere desunte dai grafici presentati nella Monografia che valutano la probabilità di morte, separando il ruolo del tumore da quello delle altre cause. Infatti, per queste fasce di età il paziente neoplastico ha spesso una probabilità non trascurabile di morire anche per altre cause di morte. Questo da un lato riduce la probabilità di morire a causa del tumore, dall'altro deve far considerare che in questi pazienti frequentemente l'exitus si verifica prima di quanto dovuto alle sole conseguenze della presenza tumore.

Nei pazienti più anziani le differenze di sopravvivenza di genere tendono a scomparire e perfino le differenze tra diverse sedi si attenuano. In altre parole la vecchiaia estrema tende a eguagliare tutti, in un quadro di accesso ritardato alla diagnosi, assenza di screening e approcci diagnostico-terapeutici meno aggressivi, o a causa di assenza di trattamenti. Ulteriore elemento di riflessione è la riduzione della aspettativa di vita della popolazione generale con l'invecchiamento e la concomitanza negli anziani di più patologie legate a fattori di rischio comuni per tumori, quali le 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. Anche nelle età più avanzate la comparsa di un tumore comporta comunque una riduzione di qualche anno nella speranza di vita, nei pazienti che ne sono affetti rispetto a quelle della corrispondente popolazione generale.

tion by a few years in life expectancy in patients with cancer compared to the general population.

3. ATTENUATION OF GENDER DISPARITY

For several cancer sites, a gender difference in survival, with worse rates in males, is evident. The trend of long-standing registries, which likely provides a good estimate of Italian time trends, shows that the difference tends to diminish over time, for cancers as a whole and for many specific cancers (e.g., colorectal and thyroid cancer, leukaemia, and lymphoma). Participation in organized screening for the prevention of colorectal cancer or opportunistic screening for prostate cancer and skin melanoma partly explains the described time trend. Since, however, the phenomenon includes sites that are not subject to screening, a more general improvement in timeliness of access to care could complete the explanation of the epidemiological picture, with a narrowing over time of the disparity between genders. To interpret the evolution of survival rates by gender, in any case, specific studies would be useful, collecting data on the stage of the disease and on diagnostic and therapeutic procedures.

4. THE DISADVANTAGE OF SOUTHERN ITALY

Population analysis of cancer survival presents yet again a gap between the areas of Southern Italy covered by a cancer registry, and analogous areas of the Centre-North, where fairly uniform survival rates are generally recorded. The considerable increase in cancer registry coverage in the South strengthens the relevance of the disparity observed in the past. The comparison here is offered as 5-year standardized net survival. Among the elements that emerge in this monograph, we observe that lower survival rates in the areas of Southern Italy are present for all cancers and for sites that differ by prognosis and availability of health interventions. Considering the total number of cancers, these differences tend to persist among those who have survived the first year after diagnosis, but essentially disappear when survival is assessed at 10 years for patients who survived 5 years after diagnosis. To explain this phenomenon, we may only offer conjectures that require further confirmation: inequality in access to treatment, quality of diagnosis and care services, the critical nature of ensuring quality and continuity of multidisciplinary care to patients who receive part of healthcare services in centres that are far from their residence, and a limited introduction of models of multidisciplinary treatment could be at the basis of a gap observed between the areas of the country. Even the difficulty in accurately recording the date of incidence in areas with strong extra-regional health migration, such as the South of Italy, may help to explain the observed disparity. The difference in survival, furthermore, is accentuated in cancers subject to opportunistic screening, especially for prostate cancer and skin melanoma. The lower diffusion of opportunistic screening in the

3. L'ATTENUAZIONE DELLE DIFFERENZE PER GENERE

E' evidente, per numerose sedi tumorali, una differenza di sopravvivenza a svantaggio del genere maschile. Il trend dei Registri storici, che verosimilmente fornisce una buona stima dell'andamento temporale italiano, mostra come questa tenda ad attenuarsi nel tempo, per l'insieme dei tumori e per molte sedi tumorali (quali colon-retto, tiroide, leucemie e linfomi). La partecipazione agli screening organizzati per la prevenzione dei tumori maligni del colon-retto o a screening opportunistici del tumore 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, volto alla contrazione nel tempo delle differenze di genere. Per interpretare l'evoluzione delle sopravvivenze per genere sarebbero comunque utili studi specifici con raccolta di informazioni sullo stadio della malattia e sui percorsi diagnostico-terapeutici.

4. LO SVANTAGGIO DEL SUD

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 del resto si registra generalmente una sostanziale omogeneità della sopravvivenza. Il notevole aumento della copertura dei Registri Tumori nel Meridione rafforza la rilevanza delle differenze osservate in passato. Il confronto è qui proposto in termini di sopravvivenza netta standardizzata a 5 anni. Nella presente Monografia, tra gli elementi emersi, osserviamo che nelle aree del Sud Italia sono presenti sopravvivenze inferiori per il totale dei tumori maligni e per sedi tra loro diverse per prognosi e per disponibilità di interventi sanitari. Considerando i tumori totali, tali differenze tendono a persistere tra coloro che sono sopravvissuti al primo anno dalla diagnosi, ma sostanzialmente scompaiono quando si valuta la sopravvivenza a 10 anni per le persone sopravvissute per 5 anni dopo diagnosi. Per spiegare tale fenomeno si possono solo avanzare ipotesi che richiedono ulteriori conferme: le disuguaglianze nell'accesso ai trattamenti, la qualità dei servizi di diagnosi e cura, la criticità nell'assicurare qualità e continuità dell'assistenza multidisciplinare a pazienti che ricevono parte delle cure in centri distanti dalla propria residenza e la ridotta introduzione di modelli di trattamento multidisciplinare potrebbero essere alla base dello scarto osservato tra le aree del Paese. Anche la difficoltà nella registrazione accurata della data di incidenza in aree a forte migrazione sanitaria extraregionale, come avviene nel Sud del Paese, potrebbe aiutare a spiegare le differenze osservate. La differenza di sopravvivenza, inoltre, è accentuata per tumori soggetti a screening opportunistico, specie per il cancro della prostata e il

South cannot be considered evidence of inequality in access to care, however, since there is no conclusive proof of the effectiveness of this type of screening, which often is the cause of overdiagnosis, which in turn produces artificially high survival rates. Although the topic is not part of the goals of this monograph, it must be noted that many studies have shown a relationship between socio-economic level and cancer survival, with worse prognosis in more disadvantaged situations.²⁶ Socio-economic disparity in cancer prognosis is linked, among other things, to later access to health services, which can be summed up as a less favourable stage at diagnosis.²⁷

The economic gap between the North and South of Italy, with a worse situation in the South, is a phenomenon rooted in history, which has led people to speak of the existence of "two economies" within a single country. The economic crisis of the past few years has accentuated this disparity: between 2008 and 2013 the economy in Southern Italy slowed down at double the speed than in the North.²⁸

These considerations stress the need for activation or reinforcement of health policies against geographical disparity in cancer prognosis.

Notes about the population survival indicator

A few years ago, European production of survival data and comparison between nations sparked a discussion that led some authors²⁹ to interpret the poorer survival observed in certain registries of Northern Europe as attributable to differences in the completeness and accuracy of cancer registration. However, a later article in the BMJ³⁰ concluded that possible differences in data recording are not sufficient to explain the disparity which emerged from international comparisons, which are influenced by real differences in health investments, strategies of diagnostic anticipation, and suboptimal treatment. The survival indicator calculated by the cancer registries, therefore, can provide an overall indication in terms of access to diagnosis, quality and equity of treatment, and diffusion of screening programs. However, it is important to be cautious when using this indicator to make assessments. From this point of view, the quality of cancer registry data and homogeneity of cancer registration procedures become even more essential premises. Although procedures are supposed to be homogeneous, they depend on the quality of the information systems available to the registry. With respect to this publication, in particular, it is important to bear certain technical aspects in mind that can artificially influence survival indicators, such as the possible effect of the inclusion of prevalent cancers in recently activated registries, the effect of follow-up methods, and the difficulty in accurately defining the incidence date in registries with high extra-regional migration. Although with the presence of possible limits due to the technical characteristics of registration, it is undeniable that for all cancers as a whole and for most sites, often even those with a good prognosis, there is a disparity in cancer prognosis between the Centre-North and the South of Italy, which calls for health policies that will make the health system more homogeneous in cancer diagnosis and treatment.

To improve usefulness of the survival indicator for comparisons, it would be very important, albeit difficult, to have the stage at diagnosis. The efforts of the Italian Cancer Registry Association and all cancer registries should focus as much as possible on producing ever more useful survival data, even by means of more detailed survival studies that would collect variables concerning cancer features and the methods and timeliness of diagnosis and treatment, taking as an example the experience of EURO CARE's "high resolution" studies.³¹

melanoma cutaneo. La minor diffusione di screening opportunistiche al Sud non può essere considerata come un'evidenza di disuguaglianza di accesso alle cure. Infatti, per tali interventi sanitari manca un'evidenza conclusiva di efficacia e spesso sono causa di sovradiagnosi che produce sopravvivenze artificialmente elevate.

Anche se l'argomento non rientra negli obiettivi della Monografia, si rileva che molti studi hanno evidenziato un rapporto tra livello socio-economico e sopravvivenza ai tumori, con una prognosi peggiore nelle situazioni più disagiate.²⁶ Le differenze socio-economiche nella prognosi dei tumori sono legate, tra l'altro, a un ritardato accesso ai servizi sanitari che può essere riassunto in una più sfavorevole dello stadio alla diagnosi.²⁷

In divario socio-economico Nord-Sud con una situazione più svantaggiata del Sud è un dato di carattere storico, che ha portato a considerare la esistenza di "due economie" in un solo paese. La crisi economica in atto da alcuni anni ha accentuato tale diversificazione; infatti tra il 2008 e il 2013 l'economia del Sud si è ridotta a una velocità doppia rispetto a quella del Nord.²⁸

Tali considerazioni rinforzano l'esigenza dell'attivazione o del rinforzo delle politiche sanitarie finalizzate a contrastare i differenziali geografici nella prognosi dei tumori.

Note relative all'indicatore «sopravvivenza di popolazione»

Alcuni anni fa, la produzione a livello europeo di dati di sopravvivenza e il confronto tra nazioni ha innescato una discussione che ha portato alcuni autori²⁹ a interpretare la peggior sopravvivenza osservata in alcuni registri del Nord Europa come attribuibile a differenze nella completezza e nella accuratezza della registrazione oncologica. Tuttavia un successivo articolo su *BMJ*³⁰ ha concluso che possibili divergenze nella rilevazione dei dati non erano sufficienti a spiegare le differenze emerse nei confronti internazionali, influenzate da differenze reali negli investimenti sanitari, nelle strategie di anticipazione diagnostica e nel trattamento sub-ottimale. L'indicatore di sopravvivenza calcolato dai registri tumori è quindi in grado di dare un'indicazione complessiva in termini di accesso a diagnosi, qualità ed equità del trattamento, e di diffusione di interventi di screening. E' tuttavia importante usare cautela qualora si voglia considerare questo indicatore per fini valutativi. In quest'ottica la qualità dei dati dei registri tumori e l'omogeneità delle loro procedure, divengono presupposti ancor più indispensabili. Queste ultime, pur se teoricamente omogenee, risentono della qualità dei sistemi informativi a disposizione del registro. In particolare per la presente pubblicazione è importante tenere conto di alcuni dati tecnici che possono artificialmente influenzare gli indicatori di sopravvivenza, come il possibile effetto di inclusione di tumori prevalenti in registri di recente attivazione, l'effetto delle modalità di follow-up, la difficoltà di definire con accuratezza la data di incidenza nei registri con elevata migrazione extra regionale. Pur con la presenza dei possibili limiti dovuti alle caratteristiche tecniche della rilevazione, è innegabile che per l'insieme dei tumori e per molte sedi, spesso anche a buona prognosi, esista un differenziale nelle prognosi dei tumori tra il Centro-Nord e il Sud che rimanda alla necessità di politiche sanitarie che tendano a rendere più omogenea la risposta del sistema sanitario nella diagnosi e nel trattamento della patologia oncologica.

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, anche approfondendo gli studi di sopravvivenza con la raccolta di variabili relative alle caratteristiche del tumore, delle modalità e della tempestività della diagnosi e dei trattamenti, riprendendo la esperienza degli studi EURO-CARE ad alta risoluzione.³¹

BIBLIOGRAFIA/ REFERENCES

1. AIRTUM Working Group. La sopravvivenza dei tumori in Italia, rapporto 2011. *Epidemiol Prev* 2011;35(5-6) suppl 3:1-200.
2. 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):1485-91.
3. 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;26:1765-71.
4. Bashash M, Shah A, Hislop G, et al. Incidence and survival for gastric and oesophageal cancer diagnosed in British Columbia, 1990 to 1999. *Can J Gastroenterol* 2008;22:143-48.
5. Alexiou C, Khan OA, Black E, et al. Survival after oesophageal resection for carcinoma: the importance of the histologic cell type. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1073-77.
6. 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;191:310-14.
7. 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;104:1356-62.
8. Youlden DR, Cramb SM, Baade PD. The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends. *J Thorac Oncol* 2008;3(8):819-31.
9. 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.
10. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *NEJM* 2009;360:1320-28.
11. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, et al. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. *N Engl J Med* 2016;375:614-17.
12. Welch HG, Woloshin S, Schwartz LM. Skin biopsy rates and incidence of melanoma: population based ecological study. *BMJ* 2005;331:481-484.
13. Zappa M, Carozzi FM, Giordano L et al. The diffusion of screening programmes in Italy, years 2011-2012. *Epidemiol Prev* 2015;39(3) suppl 1:5-8.
14. Lauby-Secretan B, Loomis D, Straif K, et al. Breast-Cancer Screening—Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2015;372:2352-58.
15. 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.
16. Welch HG, Robertson DJ. Colorectal cancer on the decline — Why screening can't explain it all. *N Engl J Med* 2016;374:1605-7. doi:10.1056/NEJMc1608037.
17. 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):544-73.
18. Thompson IM, Tangen CM. Prostate cancer screening comes of age. *Lancet* 2014;384:2004-06.
19. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014;384:2027-35.
20. Melia J, Harland C, Moss S, et al. Feasibility of targeted early detection for melanoma: a population-based screening study. *Br J Cancer* 2000;82:1605-09.
21. 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.
22. Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, et al. IA. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer* 2007;110:973-79.
23. Pagani O, Senkus E, Wood W, et al; International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst* 2010;102:456-63.
24. Thomas A, Khan SA, Chrischilles EA, et al. Initial Surgery and Survival in Stage IV Breast Cancer in the United States, 1988-2011. *JAMA Surg* 2016;151:424-31.
25. Hu CY, Bailey CE, Chang GJ. Time trend analysis of primary tumour resection for stage IV colorectal cancer: Less Surgery, Improved Survival for Stage IV Colorectal Cancer?—Reply. *JAMA Surg* 2015;150:819-20.
26. Ellis L, Coleman MP, Rachet B. How many deaths would be avoidable if socioeconomic inequalities in cancer survival in England were eliminated? A national population-based study, 1996-2006. *Eur J Cancer* 2012;48:270-8.
27. Rutherford MJ, Hinchliffe SR, Abel GA et al. How much of the deprivation gap in cancer survival can be explained by variation in stage at diagnosis: an example from breast cancer in the East of England. *Int J Cancer* 2013;133:2192-200.
28. Un paese, due economie; *Il Post*, 19 maggio 2015; disponibile all'indirizzo: <http://www.ilpost.it/2015/05/19/differenze-nord-sud-italia-economia/>
29. Beral V, Peto R. UK cancer survival statistics are misleading and make survival look worse than it is. *BMJ* 2010;341. doi:10.1136/bmj.c4112
30. 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:d3399.
31. Gatta G, Capocaccia R, M Sant M et al. Understanding variations in survival for colorectal cancer in Europe: a EURO-CARE high resolution study. *Gut* 2000;47:533-38.