



CONFRONTI INTERNAZIONALI
INTERNATIONAL COMPARISONS



3 CONFRONTI INTERNAZIONALI INTERNATIONAL COMPARISONS

La sopravvivenza oncologica può essere considerata un indicatore complessivo della *performance* di un sistema sanitario poiché dipende da determinanti che riguardano i sistemi di prevenzione secondaria presenti e l'intero percorso diagnostico-terapeutico, dalla disponibilità e avanzamento tecnologico delle tecniche diagnostiche alla disponibilità e all'accesso a terapie efficaci. Il confronto tra le sopravvivenze per tumore registrate nei diversi Paesi contribuisce dunque a mettere in luce le differenze nelle politiche sanitarie e può divenire uno stimolo per una migliore allocazione delle risorse. A tal fine le stime di sopravvivenza effettuate da AIRTUM per l'Italia relative alla coorte 2005-2009, sono state confrontate con stime di sopravvivenza europee ed extraeuropee. I confronti tra stime di sopravvivenza ottenute da diverse fonti sono intrinsecamente affetti da limiti legati alle differenze nei modelli utilizzati, nelle coorti seguite, nel range di età considerato, nel follow-up disponibile. Soltanto stime basate su di un database comune e sulla stessa metodologia possono essere confrontate in modo appropriato, così come avviene all'interno della presente monografia (confronti tra aree geografiche italiane), nel progetto EUROCARE (confronti fra aree e Paesi europei) e nello studio CONCORD (confronti fra Paesi di continenti diversi). Nel progetto CONCORD-2,¹ per esempio, è stato effettuato un confronto tra la sopravvivenza relativa a 5 anni in 279 aree geografiche di tutti i continenti, coperte da Registri Tumori di popolazione, proprio a partire da un database unificato e con una metodologia uniforme. Oltre agli aspetti metodologici, le differenze reali nella sopravvivenza per tumore tra i Paesi possono dipendere da molti fattori, direttamente e/o indirettamente legati alla sopravvivenza oncologica. Autier and Boniol² hanno riassunto i principali fattori che possono influire sulla sopravvivenza: fattori legati alla diagnosi stessa del tumore (diagnosi precoce o delle lesioni pre-tumorali); fattori legati ai dati di incidenza così come codificati dai Registri Tumori (definizione del tumore, copertura della popolazione e completezza delle informazioni disponibili); fattori legati al paziente (età, sesso, genetica, stato socio-economico, educazione, comorbidità, mortalità per altre cause); fattori

Cancer survival can be considered a general performance indicator of a health system, as it depends on several determinants concerning applied secondary prevention systems and the whole diagnostic/therapeutic process, from technological availability and advancement of diagnostic techniques to availability of and access to efficient therapies. Comparison between cancer survival estimates from different countries contributes to highlight the differences between health policies and can improve resource allocation. For this purpose, the Italian cancer survival estimates obtained from AIRTUM related to the 2005-2009 incidence cohort were compared with European and worldwide estimates. International comparisons on cancer survival estimates obtained from different sources have intrinsic limits associated with differences in applied models, chosen incidence cohorts, age range considered, available end of follow-up. Only estimates based on the same database and methodology can be really compared properly, as in the comparison presented in this AIRTUM monograph (comparison between Italian geographic areas), or in the EUROCARE project (comparison between European areas and countries) and in the CONCORD study (comparison between countries of different continents). For example, the CONCORD-2 study¹ compared 5-year relative survival for cancer of 279 geographic areas from all continents – covered by population-based cancer registries – based on a single database and common methodology.

Beyond the methodological aspects, the real differences among countries in cancer survival estimates can be attributed to several factors, directly and/or indirectly associated with cancer survival. Autier and Boniol² summarized the main factors influencing cancer survival: incidence-related factors (lead-time bias or length-time bias and over-diagnosis or cancer precursor lesions); cancer registry incidence data (cancer definition, population coverage, or completeness of cancer case ascertainment); patient-related factors (age, sex, genetic background, socio-economic status, education, comorbidity, or mortality from other causes); risk factors including environment, lifestyle, use of drugs; cancer-related factors (stage at diagnosis, anatomical site of cancer, the cancer's capacity to invade surrounding and distant tissues); health-system factors and related organizational efficiency.

di rischio ambientali, stili di vita, uso di farmaci; fattori legati al tumore (stadio alla diagnosi, sede anatomica, capacità delle cellule tumorali di invadere tessuti circostanti e a distanza); fattori legati al sistema sanitario e alla relativa efficienza organizzativa.

Tra i più importanti fattori vanno considerati la diversa diffusione e strutturazione dei programmi di screening organizzato e delle pratiche di screening occasionale (attraverso l'accesso diffuso a procedure diagnostiche laboratoristiche o strumentali), la diversa strutturazione dei percorsi diagnostico-terapeutici, la disponibilità e l'utilizzo di differenti protocolli terapeutici, il riferimento a diverse linee guida. A tutti questi fattori si aggiungono le politiche di spesa sanitaria, che hanno un indubbio effetto su alcuni dei fattori citati e che possono differire in modo significativo anche tra Paesi relativamente simili.

I confronti presentati in questo paragrafo sono stati effettuati utilizzando dati internazionali di Registri Tumori di popolazione presenti nella letteratura scientifica.

Per i confronti a livello europeo, da EURO-CARE-5³ sono stati estratti i dati di sopravvivenza relativi alle seguenti aree geografiche:

- Europa nel suo complesso
- Europa meridionale

Croazia, Italia, Malta, Portogallo, Slovenia, Spagna

- Europa settentrionale

Danimarca, Finlandia, Islanda, Norvegia, Svezia

- Regno Unito e Irlanda

- Europa centrale

Austria, Belgio, Francia, Germania, Svizzera, Olanda

- Europa orientale

Bulgaria, Repubblica Ceca, Estonia, Lettonia, Lituania, Polonia, Slovacchia.

Per i confronti a livello mondiale, da CONCORD-2¹ sono stati estratti i dati relativi ad un Paese per ogni continente diverso dall'Europa, selezionato in base alla popolazione con maggiore copertura da registrazione oncologica:

- Nord America: *Stati Uniti d'America (USA)*

- America centrale: *Cuba*

- America meridionale: *Brasile*

- Africa: *Tunisia*

- Asia: *Corea*

- Oceania: *Australia.*

Poiché CONCORD-2 fornisce le stime di sopravvivenza per un numero molto limitato di sedi tumorali, si è deciso di includere anche le stime ottenute dal SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) negli USA (9 stati considerati)⁴ e dai Registri Tumori dell'Australia.⁵ Limitandosi alle sole differenze di registrazione dei tumori e alle scelte metodologiche adottate per il calcolo delle stime di sopravvivenza, il confronto tra le stime di sopravvivenza

Among the most important factors, we should consider the different spread and structure of organized screening programs and opportunistic screening (through widespread access to diagnostic tests and procedures), the different structure of diagnostic-therapeutic processes, availability and use of different treatment protocols, and reference to different guidelines.

Health expenditure policy also in addition to all the above-mentioned issues has an undeniable effect on some of the factors, and can differ greatly among similar countries.

The comparisons presented in this chapter were made using international data of population-based cancer registries reported in the scientific literature, focusing in particular on comparisons at the European level and with other select worldwide countries.

For European comparisons, we extracted from EURO-CARE-5³ the survival estimates for the following European geographic areas:

- *Europe as a whole*

- *Southern Europe*

Croatia, Italy, Malta, Portugal, Slovenia, Spain

- *Northern Europe*

Denmark, Finland, Iceland, Norway, Sweden

- *United Kingdom and Ireland*

- *Central Europe*

Austria, Belgium, France, Germany, Switzerland, the Netherlands

- *Eastern Europe*

Bulgaria, Check Republic, Estonia, Latvia, Lithuania, Poland, Slovakia.

For the worldwide comparison, we extracted from CONCORD-2¹ the survival estimates for one country of each continent excluding Europe, selected for the highest population coverage.

- *North America: United States of America (USA)*

- *Central America: Cuba*

- *South America: Brazil*

- *Africa: Tunisia*

- *Asia: South Korea*

- *Oceania: Australia.*

As CONCORD-2 provided estimates only for a limited number of cancer sites, we decided to include other survival estimates obtained from the SEER program in the USA (9 states included)⁴ and from Australian cancer registries.⁵

Limiting the comments only to cancer registration differences and chosen methods for estimating cancer survival, the comparison between AIRTUM cancer survival estimates and those from other countries should be interpreted with great attention, due to the different geographic coverage of the cancer registries that contribute to country survival and to the possible heterogeneity of individual cancer registry survivals that contribute to the pooled country estimate. The methods chapter

AIRTUM e quelle dei Paesi selezionati deve essere interpretato con grande attenzione per l'effetto della diversa copertura territoriale dei Registri che contribuiscono alle stime di un Paese e per la possibile eterogeneità dei singoli Registri che contribuiscono alla stima complessiva (pooled) del Paese. Nel capitolo sui metodi di questa monografia sono state illustrate diverse modalità di stima della sopravvivenza di soggetti con patologia neoplastica a livello di popolazione. La sopravvivenza netta è quella che meglio si presta ai confronti tra popolazioni diverse perché esclude che le differenze eventualmente riscontrate possano essere attribuite a variazioni del rischio di morire per cause diverse dal cancro. Le stime di sopravvivenza netta a 5 anni prodotte dall'AIRTUM secondo il metodo di Pohar Perme sono state quindi confrontate con le stime di sopravvivenza netta o relativa a 5 anni con metodi Pohar Perme o Ederer II pubblicate negli studi CONCORD-2, EUROCARE-5, SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) e Australia. Questi due approcci (Pohar Perme e Ederer II) non compromettono i confronti essendo stato dimostrato che tra le stime di sopravvivenza a 5 anni standardizzate per età ottenute con i due metodi sussistono differenze trascurabili.⁶ La Tabella 1 riepiloga le principali caratteristiche dei metodi applicati negli studi considerati: scelta del periodo di incidenza di riferimento, tipo di standardizzazione per età, ultimo anno di follow-up, metodo per la stima della sopravvivenza netta o relativa, inclusione dei tumori multipli, età dei soggetti. Laddove disponibili, si sono confrontate stime di so-

describes the different approaches used to estimate cancer survival at population level. Net survival allows better comparison among different populations as it excludes possible differences due to variations in the risk of dying for other causes than cancer. The 5-year net survival estimates obtained by AIRTUM following the Pohar Perme method were compared to the 5-year net or relative survival estimates obtained following the Pohar Perme or Ederer II method published by CONCORD-2, EUROCARE-5, SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program), and Australia. These two methods (Pohar Perme and Ederer II) do not hamper the comparison, as it has been shown that differences in 5-year survival estimates obtained with the two methods are negligible.⁶ Table 1 summarizes the main characteristics of the methods applied in the studies taken into account: selected incident time period, type of age standardization, end of follow-up, method for survival estimation, inclusion of multiple cancers, age of subjects. Where available, we compared age-adjusted survival estimates with the same standardization methods (ICSS). Table 2 shows the comparison between 5-year survival estimates in Italy (AIRTUM and EUROCARE-5) and Europe (EUROCARE-5), table 3 shows the comparison of survival for some selected cancer sites in Italy (AIRTUM) and selected worldwide countries (CONCORD-2), and lastly table 4 shows the comparison between Italian survival (AIRTUM) and that of USA (SEER) and Australia. The selected cohort of incident cases and the end of follow-up can together explain at least in part the differences observed

continua a pagina 48 ►

continued on page 48 ►

	AIRTUM	EUROCARE-5	CONCORD-2	SEER	AUSTRALIA
Source		Ref. 3, 8, 13, 19, 23, 27, 33, 39, 51, 52, 54, 59, 60 http://www.eurocare.it/	Ref. 1	http://seer.cancer.gov/canques/survival.html	https://cancer australia.gov.au/affected-cancer/cancer-statistics
Countries/ registries included	42 Italian cancer registries	29 countries in Europe	67 countries in 5 continents	9 USA SEER registries	
Years of diagnosis	2005-2009	2000-2007	2005-2009	2006-2012	2007-2011
End of follow-up	2013	2008	2009	Not available	2011
Method	Pohar Perme	Ederer II	Pohar Perme	Ederer II	Ederer II
Analysis type	Hybrid	Cohort	Period	Not available	Period
Age range	15+	15+	15-99	All	All
Age standardisation	ICSS	ICSS	ICSS	ICSS	Not available
Multiple cancers	Included	Included	Included		
Geographic areas	Italy	Europe Northern Europe UK & Ireland Central Europe Southern Europe Eastern Europe	Australia USA Tunisia Brazil Cuba South Korea	USA	Australia

Table 1. Characteristics of selected sources for net cancer survival in Italy (AIRTUM), some European countries (EUROCARE-5), USA (SEER), Australia, and selected worldwide areas (CONCORD-2).

CANCER SITE	GENDER	AIRTUM	EUROCARE						
		ITALY	ITALY	EUROPE	NORTHERN EUROPE	UK & IRELAND	CENTRAL EUROPE	SOUTHERN EUROPE	EASTERN EUROPE
All sites	M	53.5	52.3	48.7	49.3	44.7	50.9	50.1	41.1
	F	62.6	60.5	57.1	59.3	53.3	59.3	58.8	51.2
All sites (not case-mix adjusted)	M	57.0	52.9	50.3	58.2	46.9	54.7	49.9	39.3
	F	62.9	60.7	58.0	60.3	52.4	61.3	58.9	41.1
Larynx	ALL	69.5	68.9	58.9	61.7	61.6	61.1	61.7	47.0
	M	69.3		59.0					
	F	70.2		59.6					
Oesophagus	ALL	13.3	11.7	12.4	10.6	12.5	15.3	10.1	7.7
Thyroid	ALL	93.5	91.1	86.5	85.3	80.6	87.4	90.4	85.7
	ALL	31.8	32.4	25.1	21.9	17.2	28.1	29.6	18.8
Stomach	M	30.7		23.7					
	F	33.7		27.7					
Small intestine	ALL	50.9	49.0	47.9	52.5	36.9	53.9	46.8	43.0
	ALL	65.5	60.8	57.0	59.0	51.8	60.5	58.5	49.4
Colon	M	65.5		56.4					
	F	65.6		57.8					
Rectum	ALL	62.4	58.3	55.8	59.5	53.7	60.1	55.4	44.6
	M	62.4		54.9					
	F	62.8		57.3					
Liver	ALL	20.3	16.1	11.7	8.1	8.4	12.8	14.8	5.9
	M	20.5		11.5					
	F	20.4		12.5					
Gallbladder and extrahepatic biliary tract	ALL	16.0	16.8	16.6	12.9	17.8	17.4	16.3	12.5
	M	16.8		18.1					
	F	15.3		15.9					
Pancreas	ALL	8.1	7.2	6.9	4.8	4.7	7.3	7.5	5.8
	M	7.2		6.3					
	F	9.3		7.9					
Lung cancer	ALL	15.8	14.3	13.0	12.2	9.0	14.8	13.2	10.6
	M	14.5		12.0					
	F	19.4		15.9					
Melanoma of the skin	ALL	86.8	85.4	83.2	87.7	85.6	87.6	82.6	74.3
	M	84.7		79.2					
	F	89.0		86.6					
Mesothelioma***	ALL	8.6	7.2	7.2	6.0	4.6	6.2	7.2	7.7
Breast	F	87.1	85.5	81.8	84.7	79.2	83.9	83.6	73.7
Cervix uteri	F	68.2	67.5	62.4	67.1	59.3	64.6	65.1	56.9
Corpus uteri	F	77.4	76.1	76.2	83.2	75.6	79.0	75.3	72.9
Ovarian	F	39.5	38.1	37.6	41.1	31.0	40.5	38.0	34.4
Prostate	M	91.5	88.4	83.4	84.9	80.5	88.0	86.2	71.9
Testis	M	91.3	90.2	88.6	92.8	91.8	91.8	89.1	80.1
Kidney	ALL	70.9	67.1	60.6	55.8	47.6	64.6	64.4	57.5
	M	70.5		59.8					
	F	72.1		62.3					
Urinary bladder	ALL	79.5	78.0	68.6	73.0	71.4	67.9	75.3	65.2
	M	79.8		69.4					
	F	78.2		66.4					
Central nervous system*	ALL	24.0	22.3	20.3	24.3	17.9	22.6	19.7	19.2
	M	22.7		18.7					
	F	25.9		22.6					
Hodgkin lymphoma	ALL	84.0	81.9	80.8	85.0	79.4	82.5	80.9	74.3
	M	81.6		79.7					
	F	86.9		82.2					
Non-Hodgkin lymphoma *****	ALL	65.2	61.7	59.4	63.3	57.4	62.5	58.7	49.7
	M	63.5		57.2					
	F	67.3		61.9					
Myeloma**	ALL	50.8	46.1	39.2	39.1	35.9	41.3	42.0	31.7
	M	50.6		38.1					
	F	51.0		40.4					
Acute lymphocytic leukaemia****	ALL	38.7	37.8	39.4	44.1	38.0	41.7	35.9	30.8
	ALL	74.1	71.1	70.4	74.5	69.7	74.2	68.4	57.8
Chronic lymphocytic leukaemia*****	M	73.0		68.0					
	F	76.2		73.7					
Acute myeloid leukaemia	ALL	20.2	16.5	17.1	17.9	15.0	17.4	16.0	13.0
	M	19.2		16.1					
	F	21.6		18.3					
Chronic myeloid leukaemia	ALL	56.4	53.0	52.9	56.1	51.2	57.8	51.2	33.4
	M	54.2		50.6					
	F	60.0		55.5					

§ In EUROCARE-5 relative survival obtained with Ederer II method is provided / * In EUROCARE-5 only brain malignancies (C71.X) are considered, in AIRTUM all central nervous system malignancies (C70.0-C72.9) / ** In EUROCARE-5 plasma cell neoplasms include morphological codes 9731-9734, in AIRTUM myeloma includes 9731-9732 and 9734 / *** In EUROCARE-5 only pleural mesothelioma is considered, in AIRTUM mesothelioma of all sites / **** In EUROCARE-5 precursor cell lymphoblastic leukaemia/lymphoma includes morphological codes 9727-9729, 9835-9837, in AIRTUM acute lymphocytic leukaemia includes morphological codes 9826, 9835-9837 (for any topography), and 9827 (if topographic codes are C42.0-C42.1, C42.4) / ***** In EUROCARE-5 chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma includes morphological codes 9670, 9823, in AIRTUM chronic lymphocytic leukaemia includes morphological codes 9823 (if topographic codes are C42.0-C42.1, C42.4) / ***** In EUROCARE-5 non-Hodgkin lymphoma includes all morphological codes 9590-9599, 9670-9671, 9673, 9675, 9678-9680, 9684, 9687, 9689-9691, 9695, 9698-9702, 9705, 9708-9709, 9714-9719, 9727-9729, 9761, 9823, 9826, 9827, 9835-9837, in AIRTUM non-Hodgkin lymphoma includes morphological codes 9823, 9827 (if topographic codes are C00.0-C41.9, C42.2-C42.3, C44.0-C80.9) and codes 9590-9596, 9670-9729 (for any topography)

Table 2. Five-year net survival from AIRTUM (Italy) for patients diagnosed in 2005-2009 and followed up to 2013 and from EUROCARE-5§ (Italy, Europe, Northern Europe, UK and Ireland, Central, Southern, and Eastern Europe) for patients diagnosed in 2000-2007 and followed up to 2008.

CANCER SITE	AIRTUM	CONCORD						
	ITALY	TUNISIA	CUBA	USA	CANADA	SOUTH KOREA	BRASIL	AUSTRALIA
Stomach	31.8	<u>49.0</u> §	26.2 §	29.1	24.8	57.9	24.9	27.9
Colon	65.5	<u>67.6</u> §	46.4 §	64.7	62.8	66.0	58.2	64.2
Rectum	62.4	<u>78.5</u> §	-	64.0	62.8	65.9	55.9	64.2
Liver	20.3	-	-	15.2	17.7	20.1	11.6§	14.7
Lung	15.8	<u>10.3</u> §	18.2§	18.7	17.3	18.5	18.0	15.0
Breast	87.1	<u>68.4</u> §	77.7	88.6	85.8	82.7	87.4	86.2
Cervix	68.2	<u>42.4</u> §	64.0	62.8	66.8	77.1	61.1	67.1
Ovary	39.5	<u>47.8</u> §	39.8	40.9	37.5	44.2	31.8	37.5
Prostate	91.5	<u>100.0</u> §	56.1 §	97.2	91.7	82.2	96.1	88.5
Leukaemia	47.7	<u>26.5</u> §	<u>59.6</u>	51.8	55.2	23.4	20.3 §	51.1

§ Survival estimate considered less reliable. / When too few patients were available for analysis in the calendar period, data were merged with previous incidence years and the survival estimates are underlined / Italics denote survival estimates that are not age-standardized.

Table 3. Five-year net survival in Italy (AIRTUM) for patients diagnosed in 2005-2009 and followed up to 2013 and in selected countries worldwide (CONCORD-2) for patients diagnosed in 2005-2009 and followed up to 2009.

► continua da pagina 46

prativvenza aggiustate per età, con stesso metodo di standardizzazione (International Cancer Survival Standards - ICSS). La Tabella 2 riporta il confronto tra le stime di sopravvivenza a 5 anni in Italia (AIRTUM ed EUROCARE-5) e in Europa (EUROCARE-5), la Tabella 3 il confronto per alcune sedi tumorali tra Italia (AIRTUM) e alcuni Paesi a livello mondiale (CONCORD-2), infine la Tabella 4 riporta il confronto tra Italia (AIRTUM), gli USA (SEER) e l'Australia.

Due fattori che in modo combinato possono spiegare almeno in parte le differenze di sopravvivenza riscontrate nei confronti internazionali sono la coorte incidente di riferimento e l'ultimo anno di follow-up. Le stime di EUROCARE-5 si basano infatti su dati di incidenza anteriori rispetto a quelli di AIRTUM (2000-2007 vs. 2005-2009), con un follow-up completo di 5 anni solo per i casi 1999-2003, che non rientrano affatto nella casistica AIRTUM; dunque la differenza nella casistica incidente considerata è di circa un quinquennio. Minori differenze sussistono per le stime di CONCORD-2 (incidenza 2005-2009, ma con fine follow-up limitata al 2009). Questo aspetto va tenuto in conto per tutti i confronti e l'impatto può essere maggiore per tumori in cui siano stati introdotti miglioramenti negli approcci terapeutici in anni recenti. Le stime provenienti da SEER e Australia si riferiscono invece a periodi di incidenza più recenti rispetto a quelli di AIRTUM e possono quindi beneficiare di stime migliori per queste stesse sedi. Per riferirsi a periodi di incidenza più recenti per l'Europa settentrionale, sono state utilizzate per i confronti anche le stime di sopravvivenza dal sito NORDCAN per gli anni di incidenza 2005-2009 standardizzate per età (ICSS) e ottenute con metodo ibrido.⁷

continua a pagina 50 ►

► continued from page 46

in the comparisons: EUROCARE-5 estimates are based on earlier incident data than AIRTUM's (2000-2007 vs. 2005-2009), with complete 5 year follow-up only for incident cases for 2000-2003, which is not part of the AIRTUM incidence time period; so the difference in the considered incident time period is almost 5 years. There is a similar situation with CONCORD-2 estimates (2005-2009 with end of follow-up in 2009). This aspect has to be considered for all comparisons and the impact can be greater for cancer sites for which therapeutic approaches have improved in the last years. The estimates from SEER and Australia refer instead to more recent incidence time periods than AIRTUM and can thus benefit from higher survival for these cancer sites. To refer to more recent incidence periods even in Northern Europe, we also used the NORDCAN survival estimates for the incidence years 2005-2009, age-standardized (ICSS) and obtained with the hybrid method.⁷

ALL CANCER SITES

Survival for all cancers, excluding non-melanoma skin cancer, despite being widely used in public health as a comprehensive indicator of the national health system quality, has important limitations that reduce its utility: first of all, it strongly depends on which specific cancers contribute to the total (case-mix) and thus on the different frequency of each cancer site in the various countries; secondly, it can be influenced by classification changes, e.g., the inclusion of nosographic entities with good prognosis within a grouping of malignant cancers can only apparently improve all-cancer survival; lastly, the different organization of health systems, the different approach to therapies, and organized and opportunistic secondary prevention paths, as well as so-

continued on page 50 ►

CANCER SITE	GENDER	AIRTUM	SEER	AUSTRALIA
		ITALY	9 US REGISTRIES	
All sites	M	53.5	69.3	66.1
	F	62.6	68.6	67.5
Larynx	ALL	69.5	62.0	62.3
	M	69.3	62.6	62.7
Oesophagus	F	70.2	58.8	59.4
	ALL	13.3	20.5	17.5
Stomach	ALL	31.8	31.1	27.0
	M	30.7	29.2	26.4
Small intestine	F	33.7	34.2	28.3
	ALL	50.9		58.4
Colon and rectum	ALL	64.6	66.2	66.9
	M	64.6	66.2	66.4
Liver	F	64.8	66.2	67.4
	ALL	20.3	18.1	16.0
Gallbladder and extrahepatic biliary tract	M	20.5	18.2	16.3
	F	20.4	17.8	15.1
Pancreas	ALL	16.0	16.7	18.5
	M	16.8	13.6	20.3
Lung cancer	F	15.3	17.9	17.0
	ALL	8.1	8.5	6.1
Bones and joints	M	7.2	9.0	6.0
	F	9.3	8.0	6.2
Melanoma of the skin	ALL	15.8	18.7	14.3
	M	14.5	16.0	12.5
Mesothelioma	F	19.4	21.7	17.1
	ALL	62.0	69.8	66.9
Kaposi sarcoma	M	59.8	68.3	
	F	65.0	71.9	
Soft tissue including heart	ALL	86.8	93.2	90.4
	M	84.7	91.5	88.2
Breast	F	89.0	95.2	93.5
	ALL	8.6	9.2	5.8
Cervix uteri	ALL	85.1	73.7	85.3
	ALL	64.1	65.9	66.2
Corpus uteri	F	87.1	90.8	89.6
	F	68.2	68.8	71.9
Ovarian	F	77.4	83.4	82.5
	F	39.5	46.4	43.0
Prostate	M	91.5	99.3	93.2
	M	91.3	96.8	97.9
Testis	ALL	70.9	74.7	73.4
	M	70.5	73.8	72.9
Kidney	F	72.1	76.2	74.2
	ALL	79.5	78.5	53.1*
Urinary bladder	M	79.8	79.9	55.2*
	F	78.2	74.1	46.8*
Brain and other nervous system	ALL	24.0	35	21.6
	M	22.7	33.9	20.5
Thyroid	F	25.9	36.3	23.2
	ALL	93.5	98.3	95.8
Hodgkin lymphoma	M	90.0	96.2	92.1
	F	94.7	98.8	97.0
Non-Hodgkin lymphoma	ALL	84.0	88.5	87.2
	M	81.6	87.3	87.3
Myeloma	F	86.9	89.8	87.1
	ALL	65.2	72.6	72.1
Chronic lymphocytic leukaemia	M	63.5	71.7	71.4
	F	67.3	73.7	72.9
Acute myeloid leukaemia	ALL	50.8		44.8
	M	50.6		45.4
Chronic myeloid leukaemia	F	51.0		43.9
	ALL	74.1	85.1	76.7
Acute myeloid leukaemia	M	73.0	85.4	74.8
	F	76.2	84.6	79.8
Chronic myeloid leukaemia	ALL	20.2	26.8	24.5
	M	19.2	26.8	23.4
Chronic myeloid leukaemia	F	21.6	26.7	26.1
	ALL	56.4	65.9	
Chronic myeloid leukaemia	M	54.2	65.8	
	F	60.0	66.1	

* Australian registries include only invasive cancer of urinary bladder

Table 4. Five-year net survival Italy (AIRTUM) for patients diagnosed in 2005-2009 and followed up to 2013, USA (SEER-9) for patients diagnosed in 2006-2012, and Australia for patients diagnosed in 2007-2011 and followed-up to 2011.

▶ continua da pagina 48

TUTTI I TUMORI

La sopravvivenza per tutti i tumori, esclusi i cutanei non melanomatosi, pur essendo molto utilizzata in sanità pubblica come indicatore complessivo della qualità di un sistema sanitario nazionale è connotato da importanti limiti che ne riducono l'utilità: in primis dipende profondamente da quali specifici tumori contribuiscono al totale (case-mix) e dunque dalla diversa frequenza dei singoli tumori nei Paesi; in secondo luogo può essere influenzato dai cambiamenti classificativi, infatti l'inclusione di entità nosografiche a buona prognosi tra i tumori maligni può portare a un solo apparente aumento della sopravvivenza complessiva; infine, in generale, la differente organizzazione dei sistemi sanitari, il diverso accesso a percorsi di prevenzione secondaria organizzata e spontanea e di terapia e i fattori socio-economici, che possono agire in modo diverso sulla sopravvivenza dei singoli tumori, influenzano questo indicatore in modo molto complesso. A partire dai dati dei Registri Tumori e dalle stime di sopravvivenza ottenute, è difficile identificare e quantificare il contributo di ciascuno dei suddetti fattori. L'introduzione del sistema di pesatura per sede tumorale (case-mix, illustrato in «Materiali e metodi», pp. 205-26), che ha garantito la confrontabilità dei dati con quelli della monografia AIRTUM precedente (in quanto sono stati utilizzati i medesimi pesi), aggiunge un ulteriore elemento di cautela quando si va a confrontare la stima AIRTUM della sopravvivenza per tutti i tumori rispetto a quella reperita per altri Paesi in cui il sistema di pesatura può essere differente. I pesi sono infatti stabiliti sulla base del database considerato e quindi dei Registri Tumori inclusi nell'analisi: il case-mix proposto in questa monografia ad esempio è diverso da quello adottato nello studio EUROCORE-5 per l'Italia.^{8,9} Le sedi che maggiormente risentono di queste differenze di pesatura sono il fegato e la vescica negli uomini (in AIRTUM ha un peso quasi doppio rispetto a quello della stima europea EUROCORE-5), e il polmone (peso quasi dimezzato rispetto a quello della stima europea) e la tiroide (peso quasi doppio rispetto a quello della stima europea) per le donne.

Fatte salve queste premesse, si può osservare che grazie al miglioramento e alla diffusione delle metodiche di diagnosi precoce e all'affinamento delle strategie terapeutiche, in tutti i Paesi occidentali si assiste a un aumento della sopravvivenza per tumore.

La sopravvivenza a 5 anni del pool dei Registri Tumori AIRTUM (53,5% per gli uomini e 62,6% per le donne) risulta più bassa di quella degli USA (SEER-9) (69,3% e 68,6%) e dei Registri Tumori australiani (66,1% e 67,5%) (Tabella 4). A livello europeo, per entrambi i sessi la stima AIRTUM è più elevata della media europea riportata da EUROCORE-5, anche considerando le diverse aree geografiche europee, forse a causa del diverso case-mix appli-

▶ continued from page 48

cio-economic factors – which can affect individual cancer survival differently – influence this indicator in a complex way. It is difficult to identify and quantify the contribution of each described factor from the cancer registry data and corresponding survival estimates. AIRTUM's cancer-site-specific weighting system (case-mix, as illustrated in the chapter on methods, pp. 205-26) used the same weights as the previous monograph, allowing for comparability of results, and adds a further element to take into account for comparison of AIRTUM's all-cancer survival estimate with that of other countries where a different weight system has been chosen. The weights are established on the basis of the database used, and therefore on the cancer registries included in the analysis: for example, the case-mix proposed in this monograph is different from that adopted by EUROCORE-5 for Italy.^{8,9} The cancer sites mainly affected by these differences are liver and urinary bladder for men (AIRTUM applied almost a double weight as compared to EUROCORE-5) and lung and thyroid for women (half and double weight, respectively).

Given these premises, we can observe an increment of cancer survival in all Western countries thanks to the improvement and spread of early diagnostic methods and the improvement of therapeutic strategies.

The pooled 5-year survival estimate of AIRTUM cancer registries (53.5% for men and 62.6% for women) is lower compared to US (SEER-9, 69.3% and 68.6%) and Australian cancer registries (66.1% and 67.5%). At the European level, the AIRTUM survival estimate is higher than the mean EUROCORE-5 estimate of for both sexes, even considering the different geographic sub-areas, possibly because of the different case-mix applied by the two studies. For this reason we estimated age-adjusted all-cancer net survival, but not case-mix (table 2), and we compared it with the corresponding survival obtained from EUROCORE-5. Among women, the AIRTUM estimate is the highest in Europe even without the case-mix adjustment, while among men the Northern European estimate is the highest and is followed by the AIRTUM one.

In the international comparison, estimates from the United Kingdom and Ireland stood out, as already described in previous studies, being lower than those for Italy and the EUROCORE-5 European mean for all cancers together, and for most of the cancer sites, despite the improvements registered in the previous years. This anomaly has been widely studied: among other possible explanations, a delayed diagnosis and a delayed and non-uniform access to more advanced therapeutic practice has been suggested.¹⁰⁻¹²

INDIVIDUAL CANCER SITES

The comparisons for individual cancer sites confirmed that 5-year survival is generally higher in Italy compared to the European mean which is strongly influenced by low survival ob-

cato dai due studi. Per tale motivo abbiamo prodotto la sopravvivenza netta, aggiustata per età ma non per case-mix, di tutti i tumori insieme (tabella 2) e l'abbiamo confrontata con la corrispondente sopravvivenza prodotta da EUROCORE-5. Anche senza l'aggiustamento per case-mix, per le donne si conferma tendenzialmente quanto già rilevato e la stima AIRTUM è più elevata delle altre stime in Europa mentre per gli uomini è la stima del Nord Europa la più elevata e a seguire quella AIRTUM.

Nei confronti internazionali risaltano, come già in precedenti studi, le stime di Regno Unito e Irlanda, che evidenziano una sopravvivenza più bassa rispetto all'Italia e alla media europea di EUROCORE-5 per tutti i tumori considerati nel loro insieme e per la maggior parte delle singole sedi neoplastiche considerate (Tabella 2), nonostante i miglioramenti registrati rispetto agli anni precedenti. Questa anomalia è stata oggetto di diverse valutazioni, tra cui un ritardo diagnostico e un accesso tardivo e non uniforme alle pratiche terapeutiche più avanzate.¹⁰⁻¹²

SINGOLE SEDI TUMORALI

I confronti effettuati per singola sede tumorale confermano una sopravvivenza a cinque anni tendenzialmente più elevata in Italia rispetto alla media europea, che risulta condizionata dalla sopravvivenza piuttosto bassa riscontrata nei Paesi dell'Europa orientale e in secondo luogo nel Regno Unito e Irlanda che pesano particolarmente nella media europea a causa della numerosa popolazione. È interessante il confronto con l'Europa settentrionale caratterizzata da sopravvivenze più alte potenzialmente attribuibili all'efficienza del sistema sociale e sanitario. Complessivamente, il confronto per sede appare confortante, in quanto si osserva in Italia una sopravvivenza più alta che in Europa settentrionale per sedi quali laringe, esofago, stomaco, colon, retto, fegato, colecisti e vie biliari, pancreas, polmone, mesotelioma, mammella, cervice uterina, prostata, rene, vescica, linfoma non Hodgkin, mieloma, leucemia mieloide acuta (Tabella 2). I tumori per i quali si riscontra uno scarto maggiore in favore dell'Italia rispetto all'Europa settentrionale sono quelli del fegato (a 5 anni dalla diagnosi: 20,3% vs. 8,1%), il mieloma (50,8% vs. 39,1%), i tumori del rene (70,9% vs. 55,8%), del colon (65,5% vs. 59,0%) e della vescica urinaria (79,5% vs. 73,0%). Per sedi quali intestino tenue, melanoma della cute, corpo dell'utero, ovaio, testicolo, linfoma di Hodgkin, e leucemia linfocitica acuta, in Italia si riscontrano invece sopravvivenze più basse rispetto al Nord Europa. Anche al netto delle differenze temporali di coorte, i dati di sopravvivenza italiani appaiono confrontabili con quelli delle aree europee (Centro e Nord Europa). Inoltre, la differenza di sopravvivenza in favore dell'Italia, almeno per i tumori di fegato, rene, colon

served in Eastern Europe, but even in the United Kingdom and Ireland, which contribute significantly to the mean estimate because of the high population weight of this area. An interesting comparison appears to be the one with Northern Europe, which has high survival possibly associable with an efficient health and social system. Overall, the comparison by cancer site is reassuring as in Italy we observed a higher survival than in Northern Europe for cancer sites including larynx, oesophagus, stomach, colon, rectum, liver, gallbladder and biliary tract, pancreas, lung, mesothelioma, breast, cervix uteri, prostate, kidney, bladder, non-Hodgkin lymphoma, myeloma, acute myeloid leukaemia. The cancer sites reporting a much higher survival in Italy as compared to Northern European countries are liver (20.3% vs. 8.1%), myeloma (50.8% vs. 39.1%), kidney (70.9% vs. 55.8%), colon (65.5% vs. 59%), and urinary bladder (79.5% vs. 73%). Italian survival estimates for soft tissue cancer, skin melanoma, corpus uteri cancer, Hodgkin lymphoma, and acute lymphocytic leukaemia were lower than in Northern Europe. Even considering the differences in the incidence cohort, Italian survival estimates appeared to be comparable with those of Central and Northern Europe. Moreover, the higher survival observed in Italy, at least for liver, kidney, colon, and bladder cancer and myeloma, can hardly be explained only by the different incidence cohort considered in the studies, but it may depend on several simultaneous causes which should be analysed by ad hoc studies.

The comparison for the ten cancer sites reported by CONCORD-2 showed that Italian estimates are comparable with those from the USA and Australia. In particular, the comparison with the USA underlined a higher survival in Italy for cancer sites of cervix uteri (68.2% vs. 62.8%) and liver (20.3% vs. 15.2%), higher survival in the USA for cancer of the prostate (91.5% vs. 97.2%), lung (15.8% vs. 18.7%), and leukaemia (47.7% vs. 51.8%). Other differences are showcased in table 3.

The comparison with SEER data, on a greater number of cancer sites and more recent years of incidence, showed a reduced gap in survival estimates for liver cancer (AIRTUM 20.3% vs. SEER-9 18.1%) and comparable estimates for cervix uteri. For several cancer sites, already considered in CONCORD-2, survival in the USA is higher than in Italy; we underline the survival rates for cancer of the female breast (AIRTUM 87.1% vs. SEER-9 90.8%), corpus uteri (77.4% vs. 83.4%), skin melanoma (86.8% vs. 93.2%), thyroid (93.5% vs. 98.3%), bones (62% vs. 69.8%), and the general rate for haematological malignancies. Italian survival was higher than SEER's for laryngeal cancer (69.5% vs. 62%) and Kaposi sarcoma (85.1% vs. 73.7%).

For several cancer sites, the survival estimates in Australia reported intermediate values between those of Italy and the USA (for details see table 4).

e vescica e per il mieloma, difficilmente può essere spiegata solo dalla diversa coorte incidente considerata negli studi, ma dipenderà probabilmente da una concorrenza di cause che andrebbero indagate attraverso studi *ad hoc*.

Il confronto effettuato per le dieci sedi presentate da CONCORD-2 mostra sopravvivenze in Italia paragonabili a quelle degli USA e dell'Australia (Tabella 3). In particolare nel confronto con gli USA si segnala una sopravvivenza più alta in Italia per i tumori della cervice uterina (a 5 anni dalla diagnosi: 68,2% vs. 62,8%) e del fegato (20,3% vs. 15,2%), e più alta negli USA per tumore della prostata (91,5% vs. 97,2%), polmone (15,8% vs. 18,7%) e leucemie (47,7% vs. 51,8%).

Il confronto con i dati SEER (tabella 4), su un numero maggiore di sedi e anni di incidenza più recenti, mostra una riduzione del gap della sopravvivenza del tumore del fegato tra Italia e USA (a 5 anni dalla diagnosi: AIRTUM 20,3% vs. SEER-9 18,1%) e un allineamento del dato per il tumore della cervice uterina. Per molte sedi, oltre quelle già considerate in CONCORD-2, la sopravvivenza negli USA è più alta di quella italiana; si sottolinea il dato del tumore della mammella femminile (AIRTUM 87,1% vs. SEER-9 90,8%), del corpo dell'utero (77,4% vs. 83,4%) del melanoma cutaneo (86,8% vs. 93,2%), della tiroide (93,5% vs. 98,3%), dei tumori ossei (62,0% vs. 69,8%) e quello generalizzato delle neoplasie ematologiche. La sopravvivenza in Italia è invece più alta rispetto a quella statunitense per il tumore della laringe (69,5% vs. 62,0%) e sarcoma di Kaposi (85,1% vs. 73,7%).

La sopravvivenza in Australia si colloca per molti sedi su un valore intermedio tra quello italiano e quello statunitense, il dettaglio è riportato in Tabella 4.

Di seguito verranno prese in considerazione alcune sedi specifiche, scelte in base alla frequenza, alla disponibilità di programmi di prevenzione secondaria e alla confrontabilità.

TUMORE DELLA MAMMELLA FEMMINILE

La sopravvivenza del pool dei Registri Tumori AIRTUM per il tumore della mammella nelle donne (a 5 anni dalla diagnosi: 87,1%) risulta inferiore a quella degli USA (88,6% dato CONCORD-2 e 90,8% dato SEER-9) ed è paragonabile a quella dei Registri Tumori australiani (86,2% dato CONCORD-2 e 89,6% dato dei Registri australiani), mentre è più elevata della media europea riportata da EUROCARE-5 (81,8%). La stima italiana è più elevata anche rispetto a tutte le diverse ripartizioni geografiche europee. Le stime europee più basse si rilevano per l'Europa orientale (73,7%), seguita da Regno Unito e Irlanda (79,2%).¹³ Stime più aggiornate (2005-2009) nei Paesi del NORDCAN mostrano una sopravvivenza per tumore della mammella tra l'84% e il 88%, in linea con quella italia-

In the following paragraphs, we provide a few considerations for a number of cancer sites, selected on the basis of their frequency, availability of secondary prevention programs, and comparability.

BREAST CANCER IN WOMEN

AIRTUM pool registry survival for breast cancer in women (87.1%) is lower than that from the USA (88.6% in CONCORD-2 and 90.8% in SEER-9) and it is comparable to that of the Australian cancer registries (86.2% in CONCORD-2 and 89.6% from the Australian registries), while it is higher than the European average reported by EUROCARE-5 (81.8%). The estimate is higher even compared to all the various geographical areas in Europe. The lowest European estimates are found for Eastern Europe (73.7%), followed by the UK and Ireland (79.2%).¹³ Later estimates (2005-2009) in the countries of NORDCAN show breast cancer survival to be between 84% and 88%, in line with the Italian rate. The differences between the different countries considered, net of timing differences in the cohorts (which for a cancer such as breast cancer, where there have been major therapeutic advances in recent years, can have significant impact), can be attributed to the different distribution of population screening, the existence of inequalities in access to care, the variability of treatment guidelines^{14,15} and behavioural factors (diet, caloric intake, BMI, physical activity), which has been proven to affect therapeutic response and prognosis.¹⁶ The stage at diagnosis remains one of the most important prognostic factors in breast cancer and a diagnostic advance can increase survival even in older women.^{17,18}

COLORECTAL CANCER

The net survival of the AIRTUM pool registries for colorectal cancer (65.5% and 62.4%, respectively, for the colon and the rectum) is lower than that of the USA (66.2% SEER-9) and Australian cancer registries (66.8%), while it is higher than the European average reported by EUROCARE-5 (57.0% and 55.8%, respectively, for the colon and the rectum). It is also higher than the survival recorded in each of the different European areas.¹⁹ The difference in incidence cohorts between AIRTUM and EUROCARE-5 can widely affect international comparison for colon and rectum cancers, due to the improvement in both population-based screening practices and surgical therapeutic approaches and chemotherapy for these types of cancer. However, even in this case a low survival rate for colon cancer and rectal cancer in the UK and Ireland is evident, comparable to that of Eastern Europe. This can partly be explained by an excess of mortality from colorectal cancer among older individuals.²⁰ Factors of socio-economic inequality may lead to differences in the stages at diagnosis, and inequalities in access to health services.^{14,21,22}

na. Le differenze tra i diversi Paesi considerati, al netto di differenze temporali nelle coorti (che per un tumore come quello mammario, in cui si sono registrati grandi progressi terapeutici negli ultimi anni, possono incidere significativamente), possono essere attribuite alla diversa diffusione degli screening di popolazione, all'esistenza di disuguaglianze nell'accesso alle cure, alla variabilità delle linee guida nei trattamenti per il tumore mammario^{14,15} e a fattori comportamentali (alimentazione, introito calorico, BMI, attività fisica), che si è dimostrato possono influenzare la risposta terapeutica e la prognosi.¹⁶ Lo stadio alla diagnosi rimane uno dei più importanti fattori prognostici nel carcinoma mammario e un anticipo diagnostico può aumentare la sopravvivenza anche nelle donne anziane.^{17,18}

TUMORE DEL COLON-RETTO

La sopravvivenza del pool dei Registri Tumori AIRTUM per il tumore del colon retto (a 5 anni dalla diagnosi: 65,5% per il colon e 62,4% per il retto) risulta più bassa di quella degli USA (66,2% SEER-9) e dei Registri Tumori australiani (66,8%), mentre è più elevata della media europea riportata da EUROCORE-5 (57,0% per il colon e 55,8% per il retto). È più elevata anche della sopravvivenza registrata in ciascuna delle diverse aree europee.¹⁹ Nel confronto per i tumori del colon e del retto può influire ampiamente la differenza di coorte incidente tra AIRTUM e EUROCORE-5, dal momento che per tali tumori c'è stato un miglioramento sia nelle pratiche di screening di popolazione che negli approcci terapeutici chirurgici e chemioterapici. Anche in questo caso è comunque evidente la bassa sopravvivenza per tumore del colon e del retto nel Regno Unito e Irlanda, paragonabile a quella dell'Europa orientale. Tale difetto può essere in parte spiegato da un eccesso di mortalità per tumore del colon-retto tra i soggetti più anziani.²⁰ Fattori di disuguaglianza socioeconomica possono determinare differenze nella presentazione degli stadi e disparità nell'accesso ai servizi sanitari.^{14,21,22}

TUMORE DEL POLMONE

Il tumore del polmone è caratterizzato ancora oggi da una cattiva prognosi e i miglioramenti nella sopravvivenza non modificano in modo sostanziale l'esito. In Europa la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi per tumore del polmone varia dal 9% del Regno Unito e Irlanda, al 14,8% nei Paesi dell'Europa centrale, mentre è pari a 18,7% negli USA e a 14,3% in Australia. La stima del pool dei Registri Tumori AIRTUM (15,8%) è inferiore a quella statunitense e più elevata di quella australiana, di EUROCORE-5 (13%) e delle singole aree geografiche europee.²³ Si rileva una significativa differenza di sopravvivenza per tumore del polmone tra uomini e donne: benché si osservi un aumen-

LUNG CANCER

Lung cancer is still characterized by poor prognosis and improvements in survival are minimal. In Europe lung cancer survival varies from 9% in the UK and Ireland to 14.8% in the countries of Central Europe, while it is 18.7% in the USA and 14.3% in Australia. The AIRTUM pool estimate (15.8%) is lower than that of the USA and higher than that of Australia, the EUROCORE-5 (13%), and every geographical area in Europe.²³ A significant difference in survival of lung cancer among men and women was recorded: although an increased incidence of lung cancer among women was observed, stages of diagnosis for women were less advanced, and the excess mortality among men in the first 5 years after diagnosis appears to be independent of stage, age, period of diagnosis, and histology.²⁴ The introduction of new diagnostic techniques, such as spiral CT and PET, may contribute to earlier diagnosis and improved prognosis²⁵ and they may spread in different ways in different countries depending on health policies, with potential repercussions on survival. These techniques have spread especially in the USA, and this may explain the multiple point gain in the US 5-year survival rate. The US Preventive Services Task Force has recommended (grade B recommendation) screening with low-dose spiral CT for individuals aged between 55 and 80 years with a tobacco smoking history of 30 packs-year or who have stopped smoking less than 15 years before.²⁶

PANCREATIC CANCER

Survival for pancreatic cancer is low in all countries: the AIRTUM pool estimate (8.1%) is comparable to that of the USA (8.5%), slightly higher than that of Australia (6.1%) and the European average (6.9%). Generally, it is higher than in Northern and Eastern Europe.²⁷ The difference between men and women for pancreatic cancer appears modest. Knowledge about etiopathogenesis of pancreatic cancer is still very poor. In order to implement a program that attempts to improve survival, wide-ranging research on the virtually unknown etiological and pathophysiological aspects of the disease is required, along with a study of early diagnosis methods, to date limited to abdominal ultrasonography, and innovative therapies, since the only somewhat effective drug is gemcitabine, associated, in some protocols, with capecitabine.²⁸ Pharmaceutical research on immunotherapy and especially numerous biopharmaceuticals, including monoclonal antibodies, therapeutic vaccines, oncolytic viruses, and inhibitors of tyrosine kinase receptors are undergoing clinical trials, but the impact on survival at the population level is not currently predictable.^{29,30} Small survival differences observed between countries may reflect a different availability of diagnostic methods such as endoscopic ultrasonography and a different diagnostic intensity. Authors report that the use of endoscopic ultrasonography may improve

to dell'incidenza del tumore del polmone fra le donne, gli stadi diagnosticati sono meno avanzati e l'eccesso di mortalità tra gli uomini nei primi 5 anni dopo la diagnosi sembra essere indipendente da stadio, età, periodo di diagnosi e istologia.²⁴

L'introduzione di nuove tecniche diagnostiche, quali TAC spirale e PET, può contribuire all'anticipazione diagnostica e al miglioramento della prognosi²⁵ e non è escluso che possano diffondersi in modo differenziato nei diversi Paesi a seconda delle politiche sanitarie, con potenziali ripercussioni sulla sopravvivenza. Queste pratiche si sono diffuse soprattutto negli USA e possono spiegare il guadagno di alcuni punti percentuale di sopravvivenza a cinque anni. La US Preventive Service Task Force raccomanda (raccomandazione di grado B) lo screening con TAC spirale a basse dosi per soggetti di età compresa tra 55 e 80 anni con storia di fumo di tabacco di 30 pacchetti-anno ancora fumatori ovvero che abbiano smesso da meno di 15 anni.²⁶

TUMORE DEL PANCREAS

La sopravvivenza per tumore del pancreas è bassa in tutti i Paesi e non si osservano grandi differenze: la stima del pool dei Registri Tumori AIRTUM (a 5 anni dalla diagnosi: 8,1%) è paragonabile a quella degli USA (8,5%), di poco più elevata rispetto a quella dei Registri Tumori australiani (6,1%) e della media europea (6,9%). In generale la stima italiana risulta più elevata che nei paesi dell'Europa settentrionale e orientale.²⁷ La differenza tra uomini e donne per tumore del pancreas appare modesta.

Le conoscenze sull'eziopatogenesi del tumore del pancreas sono ancora molto scarse. Al fine di mettere in atto un programma che tenti di migliorare la sopravvivenza è necessaria una ricerca ad ampio raggio sugli aspetti eziologici e fisiopatologici pressoché ignoti, sulle metodiche di diagnosi precoce per ora confinate all'ecografia addominale e sulle terapie innovative, dato che l'unico farmaco dotato di un minimo di efficacia è la gemcitabina, associata, in alcuni protocolli, alla capecitabina.²⁸ La ricerca farmacologica punta soprattutto sull'immunoterapia e numerosi farmaci biologici, tra cui anticorpi monoclonali, vaccini terapeutici, virus oncolitici, inibitori dei recettori delle tirosin-kinasi sono sottoposti a trial clinici, ma la ricaduta sulla sopravvivenza a livello di popolazione non è attualmente ipotizzabile.^{29,30}

Le piccole differenze di sopravvivenza riscontrate tra i Paesi possono riflettere una diversa disponibilità di metodiche diagnostiche come l'ultrasonografia endoscopica e una diversa intensità diagnostica. E' riportato nella letteratura scientifica che l'utilizzo dell'ultrasonografia endoscopica possa migliorare la sopravvivenza per tumori pancreatici diagnosticati in uno stadio precoce.^{31,32}

survival due to the increase in pancreatic tumours diagnosed at an early stage.^{31,32}

PROSTATE CANCER

The estimate of the AIRTUM pool registries for prostate cancer (91.5%) is lower than that of the USA (99.3% gave SEER-9), higher than the European average (83.4%), and comparable to that of Australian registries (93.2%). Italian survival is much higher than all other European regions, whose estimates still refer to years of previous incidence.³³ The later estimates (2005-2009) in the NORDCAN countries detect a survival from prostate cancer between 83% and 93%.

An explanation of the significant difference found among the countries can be sought in the different diffusion of opportunistic PSA-based screening. Specifically, the high survival registered in the USA depends on the widespread use of the test, as well as on the aggressive therapeutic approach even in elderly patients.¹

Numerous clinical studies have shown that extensive use of this method is linked to an increase in over-diagnosis (identification of silent tumours that probably would never have become evident) and consequently in over-treatment, with possible deterioration of the subjects' quality of life.^{34,35} A component of the increase in survival can be attributed to earlier diagnosis, but some studies have also found an actual reduction in cause-specific mortality.³⁶⁻³⁸

STOMACH CANCER

The estimate of the AIRTUM pool registries for stomach cancer (31.8%) is comparable to that of the USA (31.1% SEER-9), and higher than that of the Australian registries (27%), the European average (25.1%) and every European region, with the lowest survival recorded in the United Kingdom and Ireland (17.2%).³⁹ Even the most recent NORDCAN estimates confirm lower survival in the countries of Northern Europe than in Italy, for both males and females.

Differences in survival for stomach cancer among the countries, systematically confirmed in all editions of EURO CARE, may depend on a different distribution of tumours by sub-site and morphology, characterized by different prognosis and, secondarily, by the application of different treatment protocols.³⁹ Even lifestyle choices such as smoking and diet may change survival. The large difference in survival by stage at diagnosis indicates that diagnostic delay is one of the main factors affecting overall survival.^{40,41}

THYROID CANCER

The estimate of the AIRTUM pool registries for thyroid cancer (93.5%) is slightly lower than that of the USA (98.3%) and Australian records (95.8%), but higher than that of all other European areas. The NORDCAN estimates for the same period

TUMORE DELLA PROSTATATA

La stima del pool dei Registri Tumori AIRTUM per il tumore della prostata (a 5 anni dalla diagnosi: 91,5%) è inferiore a quella degli USA (99,3% dato SEER-9), più elevata di quella della media europea (83,4%) e paragonabile a quella dei Registri Tumori australiani (93,2%). La sopravvivenza italiana risulta di molto superiore a tutte le diverse aree geografiche europee, le cui stime si riferiscono comunque ad anni di incidenza precedenti.³³ Stime più aggiornate (2005-2009) nei Paesi del NORDCAN rilevano una sopravvivenza per tumore della prostata tra l'83 e il 93%. Una spiegazione della notevole differenza riscontrata tra i Paesi può essere ricercata nella diversa diffusione di pratiche di screening opportunistico attraverso la determinazione del PSA. In particolare il dato di sopravvivenza così elevato registrato negli USA dipende dall'uso diffuso del test, oltre che da un approccio terapeutico aggressivo anche nei pazienti anziani.¹

Numerosi studi clinici hanno dimostrato che un ricorso estensivo a tale metodica è collegato a un aumento della sovradiagnosi, ovvero all'individuazione di tumori silenziosi che probabilmente non avrebbero dato nessun segno di sé, e di conseguenza anche a sovratrattamenti con possibile peggioramento della qualità di vita dei soggetti.^{34,35} Una componente dell'aumento della sopravvivenza può essere ascritta solo all'anticipazione diagnostica, ma alcuni studi hanno rilevato anche un'effettiva riduzione della mortalità causa-specifica.³⁶⁻³⁸

TUMORE DELLO STOMACO

La stima del pool dei Registri Tumori AIRTUM per il tumore dello stomaco (a 5 anni dalla diagnosi: 31,8%) è paragonabile a quella degli USA (31,1% SEER-9), e più elevata di quella dei Registri Tumori australiani (27%), della media europea (25,1%) e delle singole aree geografiche europee, con la sopravvivenza più bassa riscontrata nel Regno Unito e Irlanda (17,2%).³⁹ Anche le stime più recenti del NORDCAN confermano sopravvivenze più basse nei Paesi del Nord Europa rispetto all'Italia, sia per i maschi sia per le femmine.

Le differenze di sopravvivenza per tumore dello stomaco tra i Paesi, sistematicamente confermate nelle diverse edizioni di EURO CARE, possono dipendere da una diversa distribuzione dei tumori per sotto-sede e morfologia, caratterizzati da prognosi diversa e, secondariamente, dall'applicazione di diversi protocolli terapeutici.³⁹ Anche gli stili di vita, come abitudine al fumo e alimentazione, possono modificare la sopravvivenza. La grande differenza di sopravvivenza per stadio alla diagnosi indica che il ritardo diagnostico è uno dei principali fattori che influiscono sulla sopravvivenza complessiva.^{40,41}

of incidence range from 80% to 89% in men and from 84% to 92% among women. Survival is higher in women and an interaction is observed between sex and histological type: papillary and follicular carcinoma have better prognosis in women than men, while medullary and anaplastic carcinoma have better prognosis in men than in women; in any case, anaplastic carcinoma is always the histotype with the poorest survival.⁴² Since the 1990s, there has been a rising trend of thyroid cancer incidence, without a simultaneous increase in mortality. The increase concerned in particular micro-papillary carcinomas and it has now been settled that it is due to the development of highly sensitive imaging techniques and their diffusion in hospitals and clinics, increased medical surveillance, and better access to care; this has resulted in high rates of over-diagnosis and over-treatment.⁴³⁻⁴⁵ IARC itself published a statement about the fact that over-diagnosis in developed countries ranges between 50% and 90% in females.⁴⁶ Differences in survival in the countries surveyed can be ascribed mainly to the different distribution and access to diagnostic services.

CANCER OF CERVIX UTERI

Survival for cervical cancer is comparable in the different countries surveyed and varies between 62.4% for the European average, 68.2% in the AIRTUM pool, 68.8% in the US, and 71.9% in Australia. A survival rate below 60% was recorded in Eastern Europe and the United Kingdom and Ireland.¹³ The differences may be due to the different distribution of population-based screening programs, even though early detection can also depend on the use of individual traditional and biomolecular screening. Vaccination against HPV has been introduced in many countries as a primary prevention measure,⁴⁷ even for vaccinated women, the recommendation to participate in the screening population has been confirmed.^{48,49}

Differences in survival for cervical cancer within the same country and possibly between countries can be related to ethnic or socio-economic inequalities only partly explained by stage at diagnosis.⁵⁰

HODGKIN LYMPHOMA

Survival for Hodgkin lymphoma is quite uniform in all European countries, with the exception of Eastern Europe, ranging from 80.8% of the European average to 84% of the AIRTUM estimate, while it is higher in Australia (87.2%) and the USA (88.5% from SEER-9). In Eastern European countries survival is much lower (74.3%).^{51,52}

The uniformity in Western European countries can be explained by the sharing of common therapeutic protocols. The relative frequency of the different subtypes of Hodgkin lymphomas, which have different prognosis, may explain a part of the survival differences found in the comparison between Europe and the USA.¹

TUMORE DELLA TIROIDE

La stima del pool dei Registri Tumori AIRTUM per il tumore della tiroide (93,5%) è di poco inferiore a quella degli USA (98,3%) e dei Registri australiani (95,8%), ma superiore a tutte le altre aree europee.

Le stime NORDCAN per lo stesso periodo di incidenza variano dall'80 all'89% negli uomini e dall'84 al 92% tra le donne. La sopravvivenza è più elevata nelle donne e si osserva un'interazione tra sesso e istotipo: carcinoma papillare e follicolare hanno miglior prognosi nelle donne rispetto agli uomini, mentre carcinoma midollare e anaplastico hanno miglior prognosi negli uomini che nelle donne; fermo restando che il carcinoma anaplastico è l'istotipo con sopravvivenza più bassa.⁴² Dagli anni Novanta, si è assistito a un aumento dell'incidenza del carcinoma della tiroide senza un contestuale aumento della mortalità. L'aumento ha riguardato in particolare i carcinomi micropapillari ed è ormai acclarato che sia dovuto allo sviluppo di tecniche di *imaging* molto sensibili, alla loro diffusione in reparti e ambulatori, all'aumento della sorveglianza medica, al più facile accesso ai servizi di cura; una conseguenza è di aver determinato elevate quote di sovradiagnosi e sovratrattamento.⁴³⁻⁴⁵ La stessa Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) si è espressa sul fatto che la quota di sovradiagnosi nei Paesi sviluppati si aggiri tra il 50 e il 90% nel sesso femminile.⁴⁶ Le differenze di sopravvivenza nei Paesi considerati possono essere ascritte soprattutto alla diversa diffusione e al diverso accesso a queste pratiche diagnostiche.

TUMORE DELLA CERVICЕ UTERINA

La sopravvivenza per tumore della cervice uterina è paragonabile nei diversi Paesi considerati e a 5 anni dalla diagnosi varia tra il 62,4% della media europea, il 68,2% del pool AIRTUM, il 68,8% degli USA, fino al 71,9% dell'Australia. Una sopravvivenza inferiore al 60% si registra nelle ripartizioni dell'Europa orientale e di Regno Unito e Irlanda.¹³ Le differenze possono essere dovute alla diversa distribuzione dei programmi di screening di popolazione anche se la diagnosi precoce può dipendere anche dal ricorso a screening individuali tradizionali o con tecniche biomolecolari (test HPV). La vaccinazione contro l'HPV è stata introdotta in molti Paesi come misura di prevenzione primaria;⁴⁷ anche per le donne vaccinate è confermata la raccomandazione di partecipare allo screening di popolazione.^{48,49}

Differenze di sopravvivenza per carcinoma della cervice uterina all'interno di uno stesso Paese ed eventualmente fra Paesi possono essere legate a disuguaglianze etniche o socioeconomiche solo in parte spiegate dallo stadio alla diagnosi.⁵⁰

Hodgkin lymphoma is one of the cancers with the most pronounced improvement in survival, associated with the introduction of new chemotherapeutic protocols.⁵³ For this reason, the survival differences between AIRTUM and those seen in EURO CARE can be attributed at least in part to the difference in the incidence cohorts.

SKIN MELANOMA

Net survival for melanoma in the AIRTUM pool registries (86.8%) is slightly lower than that of the USA (93.2%) and Australia (90.4%), and slightly higher than the European average (83.2%). In Europe, as expected, the highest survival is detected in Northern European countries (87.7%) and Central Europe (87.6%) where the high incidence is associated with widespread attention to the problem and easier access to early detection; Eastern European countries are characterized by a much lower survival for melanoma (74.3%).⁵⁴ There was a significant difference in survival for melanoma among men and women; this can be due to a greater tendency of women to undergo early diagnostic investigations or to a different prognosis due to biological factors.^{55, 56}

The very high survival observed in Australia and the USA can be related to the spread of secondary prevention practices in areas with a high incidence. Skin melanoma is a cancer in which survival increase is not always associated with a reduction in cause-specific mortality, since there is a significant proportion of overdiagnosis; this is also why, to date, there is no efficacy evidence in favour of introducing population screening.⁵⁷ A rising incidence trend has been observed in all Western countries in recent decades, with an annual percentage change around 3%, probably related to the increase in early detection, but also to increased exposure to natural and artificial ultraviolet radiation.⁵⁸

LINFOMA DI HODGKIN

La sopravvivenza per linfoma di Hodgkin risulta uniforme in tutti i Paesi europei con l'eccezione di quelli dell'Europa orientale, attestandosi a 5 anni dalla diagnosi tra l'80,8% della media europea, e l'84,0% della stima AIRTUM, mentre è più alta in Australia (87,2%) e negli USA (88,5% dato SEER-9). A livello europeo, nell'Europa dell'Est si osserva una sopravvivenza decisamente più bassa (74,3%).^{51,52}

L'uniformità nei Paesi europei occidentali può essere spiegata dalla condivisione di protocolli terapeutici comuni. La frequenza relativa dei diversi sottotipi di linfomi di Hodgkin, che hanno prognosi differente, può spiegare una parte delle differenze di sopravvivenza riscontrate tra Europa e USA.¹ Il linfoma di Hodgkin è uno dei tumori per i quali si è riscontrato il trend di miglioramento della sopravvivenza più spiccato, legato all'introduzione di nuovi protocolli chemioterapici.⁵³ Per tale motivo le differenze di sopravvivenza AIRTUM rispetto a quelle rilevate in EUROCARE possono essere imputate almeno in parte alla differenza nelle coorti di incidenza.

MELANOMA DELLA CUTE

La sopravvivenza per melanoma della cute nel pool dei Registri Tumori AIRTUM (a 5 anni dalla diagnosi: 86,8%) è leggermente più bassa di quella degli USA (93,2%), dell'Australia (90,4%) e leggermente più alta di quella media europea (83,2%). In Europa, come atteso, la sopravvivenza più alta si rileva nei Paesi dell'Europa settentrionale (87,7%) e centrale (87,6%) dove l'alta incidenza si associa a una grande attenzione al problema e a un più facile accesso alla diagnosi precoce; i Paesi dell'Europa orientale sono invece caratterizzati da una sopravvivenza per melanoma cutaneo molto più bassa (74,3%).⁵⁴ Si rileva una significativa differenza nella sopravvivenza per melanoma tra uomini e donne, differenza che può essere legata a un maggior ricorso delle donne a indagini di diagnosi precoce o a una diversa prognosi per fattori biologici.^{55,56}

La sopravvivenza molto alta riscontrata in Australia e negli USA può essere legata alla diffusione di pratiche di prevenzione secondaria in aree caratterizzate da un'incidenza elevata. E' anche vero infatti che il melanoma cutaneo è un tumore in cui non sempre l'aumento di sopravvivenza è associato a una riduzione della mortalità causa-specifica, in quanto è caratterizzato da una quota rilevante di sovradiagnosi ed anche per questo motivo ad oggi non sussistono prove di efficacia in favore dell'introduzione di uno screening di popolazione.⁵⁷ In tutti i paesi occidentali nelle ultime decadi si osserva un trend di incidenza in aumento, con un annual percentage change (APC) intorno al 3%, legato probabilmente all'aumento del ricorso alla diagnosi precoce, ma anche all'aumento dell'esposizione a radiazioni ultraviolette naturali e artificiali.⁵⁸

BIBLIOGRAFIA/ REFERENCES

- Allemani C, Weir HK, Carreira H et al.; CONCORD Working Group. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 2015;385(9972):977-1010. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62038-9. Erratum in: *Lancet* 2015 Mar 14;385(9972):946.
- Autier P, Boniol M. Caution needed for country-specific cancer survival. *Lancet* 2011;377 (9760): 99-101.
- De Angelis R, Sant M, Coleman MP et al.; EUROCARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15(1):23-34. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70546-1.
- <https://seer.cancer.gov/canques/survival.html>
- Australian Institute of Health and Welfare 2014. Cancer in Australia: an overview 2014. Cancer series No 90. Cat. no. CAN 88. Canberra: AIHW.
- Seppä K, Hakulinen T, Pokhrel A. Choosing the net survival method for cancer survival estimation. *Eur J Cancer* 2015; 51(9):1123-29.
- <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/English/frame.asp>
- Baili P, Di Salvo F, Marcos-Gragera R et al.; EUROCARE-5 Working Group. Age and case mix-standardised survival for all cancer patients in Europe 1999-2007: Results of EUROCARE-5, a population-based study. *Eur J Cancer* 2015. pii: S0959-8049(15)00705-4. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.025.
- Verdecchia A, Baili P, Quaglia A et al. Patient survival for all cancers combined as indicator of cancer control in Europe. *Eur J Public Health* 2008;18:527-32.
- Abdel-Rahman M, Stockton D, Rachet B, Hakulinen T, Coleman MP. What if cancer survival in Britain were the same as in Europe: how many deaths are avoidable? *Br J Cancer* 2009;101 Suppl 2:S115-24.
- Walters S, Benitez-Majano S, Muller P et al. Is England closing the international gap in cancer survival? *Br J Cancer* 2015;113(5):848-60. doi: 10.1038/bjc.2015.265.
- Woods LM, Coleman MP, Lawrence G, Rashbass J, Berrino F, Rachet B. Evidence against the proposition that UK cancer survival statistics are misleading: simulation study with National Cancer Registry data. *BMJ* 2011;342:d3399.
- Sant M, Chirlaque Lopez MD, Agresti R et al.; EUROCARE-5 Working Group. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999-2007: results of the EUROCARE-5 study. *Eur J Cancer* 2015. pii: S0959-8049(15)00702-9. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.022.
- Gatta G, Trama A, Capocaccia R. Variations in Cancer Survival and Patterns of Care Across Europe: Roles of Wealth and Health-Care Organization. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, No. 46, 2013 DOI:10.1093/jncimonographs/igt004
- Dialla PO, Arveux P, Ouedraogo S et al. Age-related socio-economic and geographic disparities in breast cancer stage at diagnosis: a population-based study. *Eur J Public Health*. 2015;25(6):966-72.
- Kampman E, Vrieling A, van Duijnhoven FJ et al. Impact of diet, body mass index, and physical activity on cancer survival. *Curr Nutr Rep* 2012;1:30-36.
- Walters S, Maringe C, Butler J, et al.; ICBP Module 1 Working Group. Breast cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK, 2000-2007: a population-based study. *Br J Cancer* 2013;108(5):1195-208.
- Sant M, Allemani C, Capocaccia R et al. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *Int J Cancer* 2003;106 (3): 416-42.
- Holleczek B, Rossi S, Domenic A, et al.; EUROCARE-5 Working Group. On-going improvement and persistent differences in the survival for patients with colon and rectum cancer across Europe 1999-2007 - Results from the EUROCARE-5 study. *Eur J Cancer* 2015. pii: S0959-8049(15)00704-2. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.024.
- Morris EJ, Sandin F, Lambert PC et al. A population-based comparison of the survival of patients with colorectal cancer in England, Norway and Sweden between 1996 and 2004. *Gut* 2011; 8.
- Lejeune C, Sassi F, Ellis L et al. Socio-economic disparities in access to treatment and their impact on colorectal cancer survival. *Int J Epidemiol* 2010;39 (3):710-17.
- Dejardin O, Jones AP, Rachet B et al. The influence of geographical access to health care and material deprivation on colorectal cancer survival: evidence from France and England. *Health Place* 2014;30:36-44
- Francisci S, Minicozzi P, Pierannunzio D, et al.; EUROCARE-5 Working Group. Survival patterns in lung and pleural cancer in Europe 1999-2007: Results from the EUROCARE-5 study. *Eur J Cancer* 2015. pii: S0959-8049(15)00713-3. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.033.
- Sagerup CM, Småstuen M, Johannesen TB, Helland Å, Brustugun OT. Sex-specific trends in lung cancer incidence and survival: a population study of 40,118 cases. *Thorax* 2011;66 (4):301-17. Epub 2011 Jan 2.
- Pastorino U. Lung cancer screening. *Br J Cancer* 2010;102 (12): 1681-86. Epub 2010 Apr 27.

26. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/lung-cancer-screening>
27. Lepage C, Capocaccia R, Hackl M et al.; EUROCORE-5 Working Group. Survival in patients with primary liver cancer, gallbladder and extrahepatic biliary tract cancer and pancreatic cancer in Europe 1999-2007: Results of EUROCORE-5. *Eur J Cancer* 2015. pii: S0959-8049(15)00714-5. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.034.
28. Hubner RA, Worsnop F, Cunningham D, Chau I. Gemcitabine plus capecitabine in unselected patients with advanced pancreatic cancer. *Pancreas*. 2013;42(3):511-15. doi: 10.1097/MPA.0b013e31826c6aee.
29. Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D et al. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J Clin Oncol* 2010;28:3617-22.
30. Kindler HL, Ioka T, Richel DJ et al. Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomized phase III study. *Lancet Oncol* 2011;12:356-62.
31. Latif SU, Eloubeidi MA. Cancer: EUS evaluation linked to improved survival in pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(10):535-36.
32. Ngamruengphong S, Li F, Zhou Y, Chak A, Cooper GS, Das A. EUS and survival in patients with pancreatic cancer: a population-based study. *Gastrointest Endosc* 2010;72(1):78-83.
33. Trama A, Foschi R, Larrañaga N et al.; EUROCORE-5 Working Group. Survival of male genital cancers (prostate, testis and penis) in Europe 1999-2007: Results from the EUROCORE-5 study. *Eur J Cancer* 2015. pii: S0959-8049(15)00707-8. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.027.
34. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A et al. Lead time and overdiagnosis in prostate specific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:374-83.
35. Barry MJ. Screening for prostate cancer: the controversy that refuses to die. *N Engl J Med* 2009;360:1351-54.
36. Hugosson J, Carlsson S, Aus G et al. Mortality results from the Göteborg randomized population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010; published online July 1. DOI:10.1016/S1470-2045(10)70146-7.
37. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360(13):1320-28.
38. Neal DE. PSA testing for prostate cancer improves survival. But can we do better? *Lancet Oncol* 2010;11(8):702-03.
39. Anderson LA, Tavilla A, Brenner H et al.; EUROCORE-5 Working Group. Survival for oesophageal, stomach and small intestine cancers in Europe 1999-2007: results from EUROCORE-5. *Eur J Cancer* 2015. pii: S0959-8049(15)00706-6. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.026.
40. Verdecchia A, Corazziari I, Gatta G et al.; EUROCORE-5 Working Group. Explaining gastric cancer survival differences among European countries. *Int J Cancer* 2004;109(5): 737-41.
41. Bickenbach K, Strong VE. Comparisons of Gastric Cancer Treatments: East vs. West. *Journal of Gastric Cancer* 2012;12(2):55-62. doi:10.5230/jgc.2012.12.2.55.
42. Colonna M, Bossard N, Guizard AV, Remontet L, Grosclaude P; le réseau FRANCIM. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in France: incidence, mortality and survival. *Ann Endocrinol* 2010;71(2):95-101.
43. Dal Maso L, Lise M, Zambon P et al.; AIRTUM Working Group. Incidence of thyroid cancer in Italy, 1991-2005: time trends and age-period-cohort effects. *Ann Oncol* 2011;22(4):957-63.
44. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006;295(18):2164-67.
45. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide thyroid-cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis. *N Engl J Med* 2016;375(7):614-17. DOI: 10.1056/NEJMp1604412.
46. Overdiagnosis is a major driver of the thyroid cancer epidemic: up to 50–90% of thyroid cancers in women in high-income countries estimated to be overdiagnoses. IARC Press release n. 246. 18 August 2016
47. Dorleans F, Giambi C, Dematte L et al. The current state of introduction of human papillomavirus vaccination into national immunisation schedules in Europe: first results of the VENICE2 2010 survey. *Euro Surveill* 2010;15(47). pii : 19730. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19730>
48. Palmer TJ, McFadden M, Pollock KG et al. HPV immunisation and cervical screening—confirmation of changed performance of cytology as a screening test in immunised women: a retrospective population-based cohort study. *Br J Cancer* 2016;114(5):582-89. doi: 10.1038/bjc.2015.474.
49. Herweijer E, Feldman AL, Ploner A et al. The Participation of HPV-Vaccinated Women in a National Cervical Screening Program: Population-Based Cohort Study. *PLoS One* 2015;10(7):e0134185. doi: 10.1371/journal.pone.0134185. eCollection 2015.
50. Brewer N, Borman B, Sarfati D et al. Does comorbidity explain the ethnic inequalities in cervical cancer survival in New Zealand? A retrospective cohort study. *BMC Cancer* 2011;11:132.
51. De Angelis R, Minicozzi P, Sant M et al.; EUROCORE-5 Working Group. Survival variations by country and age for lymphoid and myeloid malignancies in Europe 2000-2007: Results of EUROCORE-5 population-based study. *Eur J Cancer* 2015. pii: S0959-8049(15)00778-9. doi: 10.1016/j.ejca.2015.08.003.
52. Sant M, Minicozzi P, Mounier M et al.; EUROCORE-5 Working Group. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EUROCORE-5, a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15(9):931-42. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70282-7. Erratum in: *Lancet Oncol* 2014;15(10):417.
53. Brenner H, Gonds A, Pulte D. Survival expectations of patients diagnosed with Hodgkin's lymphoma in 2006-2010. *Oncologist* 2009;14(8):806-13. Epub 2009 Jul 31.
54. Crocetti E, Mallone S, Robsahm TE et al.; EUROCORE-5 Working Group. Survival of patients with skin melanoma in Europe increases further: Results of the EUROCORE-5 study. *Eur J Cancer* 2015. pii: S0959-8049(15)00745-5. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.039.
55. Mervic L, Leiter U, Meier F, et al. Sex differences in survival of cutaneous melanoma are age dependent: an analysis of 7 338 patients. *Melanoma Res* 2011;21(3):244-52.
56. Lasithiotakis K, Leiter U, Meier F, et al. Age and gender are significant independent predictors of survival in primary cutaneous melanoma. *Cancer* 2008;112(8):1795-1804.
57. Brunssen A, Waldmann A, Eisemann N, Katalinic A. Impact of skin cancer screening and secondary prevention campaigns on skin cancer incidence and mortality: A systematic review. *Am Acad Dermatol* 2016. pii: S0190-9622(16)30596-5. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.045. [Epub ahead of print]
58. Wehner MR, Chren MM, Nameth D et al. International prevalence of indoor tanning: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2014;150:390–400.
59. Visser O, Ardanaz E, Botta L et al.; EUROCORE-5 Working Group. Survival of adults with primary malignant brain tumours in Europe; Results of the EUROCORE-5 study. *Eur J Cancer* 2015. pii: S0959-8049(15)00712-1. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.032.
60. Gatta G, Botta L, Sánchez MJ et al.; EUROCORE-5 Working Group. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EUROCORE-5 population-based study. *Eur J Cancer* 2015. pii: S0959-8049(15)00749-2. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.043.