



MATERIALI E METODI
MATERIALS AND METHODS



6 MATERIALI E METODI

MATERIALS AND METHODS

INTRODUZIONE

L'ASSOCIAZIONE ITALIANA REGISTRI TUMORI

L'Associazione italiana registri tumori, costituitasi formalmente nel 1997, denominata AIRT fino al 2006 e successivamente AIRTUM, coordina l'attività e i programmi di ricerca dei Registri Tumori di popolazione, sia generali sia specializzati. Nel 2005 l'Associazione si è dotata di una banca dati informatica che raccoglie i dati dei Registri Tumori, li archivia e, dopo averne verificato qualità e completezza, li utilizza per studi collaborativi di tipo descrittivo e attività di ricerca sull'epidemiologia oncologica in Italia. L'attività di registrazione si è sviluppata nel nostro Paese a partire dagli anni Settanta con una costante crescita della parte di popolazione italiana interessata dalla rilevazione dei tumori.

I Registri di popolazione generali erano 3 nei primi anni Ottanta, 12 nei primi anni Novanta, 21 nei primi anni Duemila. Quelli considerati nella presente monografia sono 42 (Figura 1).

Obiettivo fondamentale di questo studio è la stima di statistiche di sopravvivenza dei casi di tumore diagnostica-

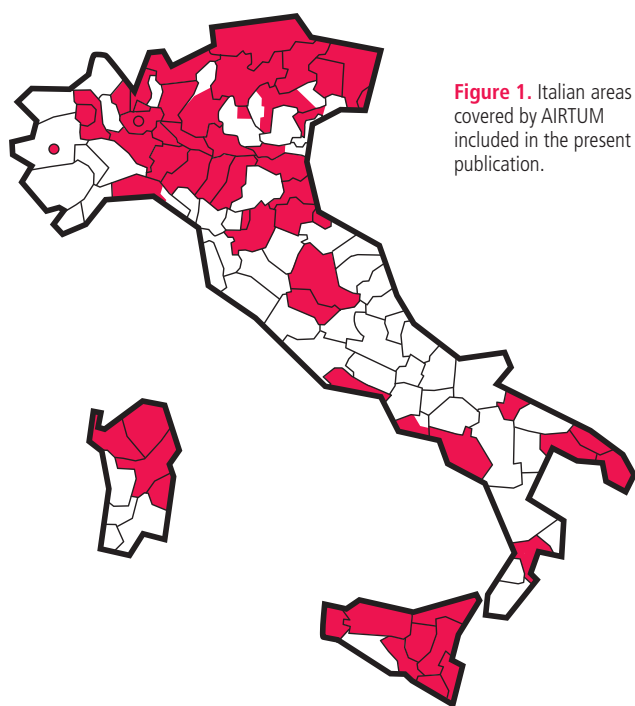


Figure 1. Italian areas covered by AIRTUM included in the present publication.

INTRODUCTION

THE ITALIAN NETWORK OF CANCER REGISTRIES

Formally established in 1997, the Italian Network of Cancer Registries, AIRTUM (called AIRT until 2006) promotes and supports activities and research programmes for both general and specialized population-based Italian cancer registries. AIRTUM has developed a central database to collect and store cancer registry data and to make them available for collaborative studies and research activities after an official data accuracy and completeness quality check.

Cancer registration in Italy began in the 1970s and has steadily developed in terms of experience and numbers, with steadily increasing coverage of the Italian population.

In the early 1980s, there were only 3 general cancer registries in Italy; their number grew to 12 in the early 1990s and 21 in the 2000s. The cancer registries considered in this monograph are 42 (Figure 1).

One of the most important aims of this study is to estimate survival statistics of cancer cases diagnosed from 2005 to 2009. The population covered by cancer registration in the last year of this interval is shown in Table 1. In 2009, AIRTUM cancer registries covered more than 31 million subjects, representing 53% of the entire Italian population (70% in the North-West and in the North-East, 23% in the Centre, and 49% in the South). Regional coverage varied from 0% for some regions (Basilicata, Abruzzo, Molise, and Valle d'Aosta) up to 100% (Umbria, Friuli Venezia Giulia, Trento, and Bolzano).

It is worth emphasizing that cancer registration is continuously expanding in Italy. Up-to-date coverage data can be found on the AIRTUM website (<http://www.registri-tumori.it/cms/it/copertura>).

THE DATABASE

Since 2005, AIRTUM has a central database, which stores the data from all accredited registries.

Thanks to the implementation of this database, which is one of the main formal aims of the network, AIRTUM was able to define the type of data to be collected. All cancer registries transfer data to the AIRTUM database following a standard protocol, performing regular updates over time. Each registry

ti negli anni 2005-2009. Nell'ultimo anno di questo intervallo la copertura della popolazione dalla registrazione dei tumori è mostrata in Tabella 1. Nel 2009 i Registri accreditati dall'AIRTUM monitoravano oltre 31.000.000 di italiani, pari al 53% della popolazione residente, con percentuali che variavano da un'area all'altra del Paese (70% nel Nord-Ovest e nel Nord-Est, 23% nel Centro e 49% al Sud). La copertura regionale variava dallo 0% per alcune Regioni (Basilicata, Abruzzo, Molise e Valle d'Aosta), fino al 100% (Umbria, Friuli Venezia Giulia e le province autonome di Trento e Bolzano).

E' necessario sottolineare che la registrazione dei tumori si è ulteriormente ampliata rispetto alla situazione rappresentata in questa pubblicazione. Dati aggiornati sulla copertura della registrazione in Italia sono consultabili sul sito dell'AIRTUM (<http://www.registri-tumori.it/cms/it/copertura>).

LA BANCA DATI

Dal 2005 l'AIRTUM ha costituito formalmente una banca dati con lo scopo di raccogliere unitariamente le informazioni prodotte dai singoli Registri accreditati.

Grazie alla realizzazione della banca dati, che rientra tra gli obiettivi statutari dell'Associazione, l'AIRTUM ha potuto formalizzare la tipologia dei dati raccolti. Tutti i Registri Tumori trasferiscono infatti alla banca dati le informazioni secondo un tracciato record standard, assicurandone anche il continuo aggiornamento. I singoli Registri possono inviare nuovi dati e integrare i dati già presenti, incluso l'aggiornamento del follow-up e dello stato in vita. Ogni Registro tumori che contribuisce alla banca dati rimane titolare dei propri dati: per utilizzare tali dati in studi collaborativi è necessaria una specifica autorizzazione da parte dei direttori dei singoli Registri.

La banca dati AIRTUM si è dotata di un proprio protocollo operativo (<http://www.registri-tumori.it/cms/files/2010.pdf>) al quale si rimanda per una descrizione dettagliata dei criteri di inclusione in banca dati, della tipologia e delle modalità dei controlli e dei tracciati record.

DEFINIZIONI

DATI RICHIESTI

Le analisi di sopravvivenza hanno riguardato i casi di tumore rilevati dai Registri Tumori italiani nelle persone di 15 o più anni di età, diagnosticati dal 1994 al 2011. A tutti i Registri Tumori partecipanti è stato richiesto l'aggiornamento dello stato in vita al 31.12.2013. Per il solo Registro di Salerno l'aggiornamento dello stato in vita è stato disponibile fino al 31.12.2012. I campi oggetto di analisi sono stati: data di nascita, genere, data di incidenza, topografia ICD-O-3, morfologia ICD-O-3, stato in vita, data di ultimo stato in vita e modalità di diagnosi (o base diagnosi).

REGION	ITALIAN POPULATION 2009	RESIDENTS IN AREAS COVERED BY GENERAL CANCER REGISTRIES	
	n.	n.	%
Piemonte	4,356,322	1,240,201	28.5
Valle d'Aosta	126,369	-	-
Lombardia	9,545,515	8,853,959	92.8
Liguria	1,577,301	862,829	54.7
NORTH-WEST	15,605,507	10,956,989	70.2
Trentino-Alto Adige	1,009,440	1,009,440	100.0
Veneto	4,834,776	2,333,374	48.3
Friuli-Venezia Giulia	1,221,392	1,221,392	100.0
Emilia-Romagna	4,277,139	3,315,834	77.5
NORTH-EAST	11,342,747	7,880,040	69.5
Toscana	3,641,389	1,203,911	33.1
Umbria	875,261	875,261	100.0
Marche	1,536,302	-	-
Lazio	5,401,837	531,494	9.8
CENTRE	11,454,789	2,610,666	22.8
Abruzzo	1,306,029	-	-
Molise	316,955	-	-
Campania	5,750,382	2,250,319	39.1
Puglia	4,043,827	2,173,958	53.8
Basilicata	583,556	-	-
Calabria	1,970,780	361,683	18.4
Sicilia	4,990,588	4,544,034	91.1
Sardegna	1,642,583	694,803	42.3
SOUTH	20,604,700	10,024,797	48.7
TOTAL	59,007,743	31,472,492	53.3

Table 1. Distribution of the Italian resident population overall and in areas covered by general cancer registries (AIRTUM), by region and geographical area. Italy, 2009.

can send new data or update old records with new variables, including follow-up for vital status. Each registry is the owner of its own data, so specific approval from registries is required for collaborative studies involving cancer registry data.

The network has a specific protocol, with a description of including criteria, data format, and checks (for detailed information see <http://www.registri-tumori.it/cms/files/2010.pdf>).

DEFINITIONS

DATA

Survival analysis included data from each cancer registry for all tumours in cancer patients aged from fifteen upward, diagnosed from 1994 to 2011. Follow-up for death to the end of 2013 was required for all cancer registries. For the Salerno cancer registry, follow-up for death was available up to the end

POOL DEI REGISTRI TUMORI

Per garantire la massima rappresentatività geografica, l'omogeneità interna della casistica analizzata e la produzione delle stime di sopravvivenza più aggiornate in base ai dati disponibili, sono stati costituiti quattro raggruppamenti (Pool) della casistica complessivamente reclutata:

Pool della coorte. A questa analisi hanno contribuito 42 Registri Tumori con disponibilità di dati di incidenza dal 2005 al 2009;

Pool del trend temporale. Ha riguardato i casi incidenti negli anni dal 1994 al 2011. Sono stati selezionati i dati di 17 Registri che avevano disponibilità di dati almeno nel periodo 1996-2009;

Pool della sopravvivenza condizionata. Ha considerato i casi incidenti negli anni dal 2000 al 2010. I 24 Registri coinvolti sono stati quelli con disponibilità di dati almeno nel periodo 2002-2008;

Pool della speranza di vita. Ha selezionato i casi incidenti negli anni 1994-2010. I Registri Tumori dovevano avere disponibilità di dati almeno nel periodo dal 1996 al 2008. Pertanto, oltre ai dati dei 17 Registri inclusi nel pool del trend temporale, questa selezione ha consentito di considerare anche la lunga serie temporale di dati del Registro di Firenze, aggiornata al 2008 come ultimo anno di incidenza. La Tabella 2 riporta l'entità della casistica, distinta secondo il tipo di analisi, e gli anni di incidenza considerati per ciascun Registro Tumori. Alle pagine 212-18 di questo capitolo sono illustrate le analisi effettuate su ciascuno di questi raggruppamenti.

Rispetto al precedente avente per oggetto la sopravvivenza,¹ l'attuale rapporto AIRTUM è caratterizzato da una maggior numerosità della casistica analizzata e una migliore rappresentatività geografica: i Registri generali indagati nell'analisi di coorte 2005-2009 sono passati da 29 a 42 (in particolare quelli attivi nel meridione da 8 a 14), i Registri generali indagati nell'analisi del trend da 11 a 17.

SEDI TUMORALI

CLASSIFICAZIONE

La definizione della sede anatomica, della morfologia tumorale e del comportamento è avvenuta tramite l'utilizzo della terza edizione della *International Classification of Diseases for Oncology* (ICD-O-3) pubblicata nel 2000.² I criteri adottati per la definizione delle sedi tumorali, corrispondenti a quelli della monografia AIRTUM 2011, sono riportati nella Tabella 3.

CRITERI DI SELEZIONE

Sono stati inclusi nell'analisi tutti i tumori primitivi maligni, ad eccezione dei carcinomi cutanei. Vengono quindi considerati eleggibili per uno stesso soggetto anche i tu-

of 2012. The following items were used in the analysis: date of birth, gender, date of diagnosis, cancer topography and morphology (according to the ICD-O-3 classification), vital status, date of last ascertainment of vital status and basis of diagnosis.

POOLS OF CANCER REGISTRIES

In order to maximize the use of descriptive data and provide data consistency and the most up-to-date survival estimates, four different groups (pools) of cancer registries were defined according to type of analysis:

Cohort pool. Cases diagnosed from 2005 to 2009 from 42 cancer registries were included in this analysis;

Time trend pool. Incident cases from 1994 to 2011 were recruited. Data from 17 cancer registries, which had – at least – data from 1996 to 2009, were selected;

Conditional survival pool. For this analysis, we considered cases diagnosed from 2000 to 2010; 24 cancer registries having data at least from 2002 to 2008 were included;

Life expectancy pool. Cases diagnosed from 1994 to 2010 were selected. Cancer registries had to have – at least – data from 1996 to 2008. Therefore, in addition to data from 17 registries in the time trend pool, this selection made it possible to consider the long-term series of data from the Florence cancer registry, updated to 2008 as last incidence year.

In Table 2, we provide details on each type of analysis and incidence years by cancer registry.

Compared with the previous AIRTUM publication on survival,¹ both cohort size and geographic coverage have grown: the number of general cancer registries included in 2005-2009 cohort studies increased from 29 to 42 (registries from southern Italy, in particular, increased from 8 to 14), while registries included in the time trend analysis increased from 11 to 17.

CANCER SITES

CLASSIFICATION

Topography, morphology, and tumour behaviour are defined according to the third edition of the *International Classification of Diseases for Oncology* (ICD-O-3), published in 2000.² The criteria adopted for defining the cancer sites, the same as in the 2011 AIRTUM monograph, are shown in Table 3.

DATA SELECTION

All primary malignant tumours were included in the analysis, except non-melanomatous skin carcinomas. Thus multiple primaries were considered eligible for the analysis, in contrast with previous AIRTUM and EURO CARE protocols.³⁻⁴ Cancers notified by death certificate only or by autopsy only (i.e., with date of diagnosis equal to date of death) were excluded. All other cases identified very close to the date of death were included in the data analysis, including patients with autopsy made after clin-

continua a pagina 211 ►

continued on page 211 ►

	CANCER REGISTRY	YEARS OF INCIDENCE	ANALYSIS			
			COHORT	CONDITIONAL	TREND	LIFE EXPECTANCY
NORTH-WEST	Bergamo	2007-2009	19,677	-	-	-
	Biella-Vercelli	1995-2010	11,156	14,964	21,284	21,284
	Brescia	2000-2008	26,894	58,662	-	-
	Como	2005-2009	17,611	-	-	-
	Cremona	2005-2009	12,393	-	-	-
	Genova	2000-2009	34,044	69,180	-	-
	Lodi	2005-2009	7,272	-	-	-
	Mantova	2000-2010	13,366	27,908	-	-
	Milano	2000-2009	46,888	93,717	-	-
	Milano 1	2007-2009	27,115	-	-	-
	Monza e Brianza	2007-2009	15,371	-	-	-
	Pavia	2005-2009	18,663	-	-	-
	Piacenza	2006-2009	8,591	-	-	-
	Sondrio	2005-2009	5,660	12,148	-	-
	Torino	1994-2011	31,185	67,300	106,575	100,398
Varese	1994-2011	26,502	56,787	88,078	82,633	
NORTH-EAST	Alto Adige	1995-2010	13,355	28,490	39,469	39,469
	Ferrara	1994-2011	15,393	32,455	49,612	46,753
	Friuli Venezia Giulia	1995-2010	44,395	95,946	136,765	136,765
	Modena	1994-2011	23,165	48,708	74,396	69,906
	Parma	1994-2011	15,814	33,906	52,975	49,763
	Reggio Emilia	1996-2011	15,890	34,065	47,264	44,123
	Romagna	1994-2011	43,924	82,137	127,817	119,735
	Trento	1995-2010	13,517	29,319	41,433	41,433
	Veneto	1994-2009	73,920	145,690	202,916	202,916
	CENTRE	Firenze Prato	1994-2008	31,989	70,959	-
Latina		1994-2011	13,493	27,194	40,027	37,305
Umbria		1994-2011	28,887	61,356	96,406	90,460
SOUTH	Barletta	2006-2009	7,175	-	-	-
	Brindisi	2006-2008	6,038	-	-	-
	Catania-Messina-Enna	2005-2009	45,218	-	-	-
	Catanzaro	2005-2009	7,677	-	-	-
	Lecce	2005-2008	16,845	-	-	-
	Napoli	1996-2011	17,357	23,755	32,352	29,902
	Nuoro	2005-2009	5,597	-	-	-
	Palermo	2005-2009	28,646	-	-	-
	Ragusa-Caltanissetta	1994-2011	10,939	15,312	22,973	21,616
	Salerno	1996-2009	23,864	46,014	-	-
	Sassari	1994-2011	12,118	25,850	39,570	36,855
	Siracusa	2000-2010	9,074	19,100	-	-
	Taranto	2006-2009	11,959	-	-	-
	Trapani	2002-2009	9,559	15,108	-	-
TOTAL			868,196	1,236,030	1,219,912	1,286,169

Table 2. Cancer cases (ages 15+), by type of analysis, and incidence years by cancer registry.

MAJOR SITE	CANCER SITE	TOPOGRAPHY	MORPHOLOGY	BEHAVIOUR	
HEAD AND NECK	Tongue	C019-C029	8000-9044, 9060-9133, 9150-9581	3	
	Mouth	C030-C069	8000-9044, 9060-9133, 9150-9581	3	
	Oropharynx	C090-C109	8000-9044, 9060-9133, 9150-9581	3	
	Nasopharynx	C110-C119	8000-9044, 9060-9133, 9150-9581	3	
	Hypopharynx	C129-C139	8000-9044, 9060-9133, 9150-9581	3	
	Pharynx, NOS	C140-C148	8000-9044, 9060-9133, 9150-9581	3	
	Nasal cavity etc.	C300-C319	8000-9044, 9060-9133, 9150-9581	3	
	Larynx	C320-C329	8000-9044, 9060-9133, 9150-9581	3	
	Salivary gland	C079-C089	8000-9044, 9060-9133, 9150-9581	3	
	Oesophagus	C150-C159	8000-9044, 9060-9133, 9150-9581	3	
	Stomach	C160-C169	8000-9044, 9060-9133, 9150-9581	3	
	Small intestine	C170-C179	8000-9044, 9060-9133, 9150-9581	3	
COLON AND RECTUM	Colon	C180-C189	8000-9044, 9060-9133, 9150-9581	3	
	Rectum	C199-C218	8000-9044, 9060-9133, 9150-9581	3	
	Liver	C220-C221	8000-9044, 9060-9133, 9150-9581	3	
	Gallbladder and extrahepatic bile ducts	C239-C249	8000-9044, 9060-9133, 9150-9581	3	
	Pancreas	C250-C259	8000-9044, 9060-9133, 9150-9581	3	
	Lung	C339-C349	8000-9044, 9060-9133, 9150-9581	3	
	Bone	C400-C419	8000-9044, 9060-9133, 9150-9581	3	
	Skin melanoma	C440-C449	8720-8780	3	
	Mesothelioma	C000-C750	9050-9053	3	
	Kaposi sarcoma	C000-C809	9140	3	
	Soft tissue	C470-C479, C490-C499	8000-9044, 9060-9133, 9150-9581	3	
	Breast	C500-C509	8000-9044, 9060-9133, 9150-9581	3	
	Cervix uteri	C530-C539	8000-9044, 9060-9133, 9150-9581	3	
	Corpus uteri	C540-C549	8000-9044, 9060-9133, 9150-9581	3	
	Ovary	C569	8000-9044, 9060-9133, 9150-9581	3	
	Prostate	C619	8000-9044, 9060-9133, 9150-9581	3	
	Testis	C620-C629	8000-9044, 9060-9133, 9150-9581	3	
	Kidney	C649	8000-9044, 9060-9133, 9150-9581	3	
	Other urinary system	C659-C669, C680-C689	8000-9044, 9060-9133, 9150-9581	3	
	Urinary bladder	C670-C679	8000-9044, 9060-9133, 9150-9581	3	
		C670-C679	8000-8010, 8120-8131	0-2	
	Brain and CNS	C700-C729	8000-9044, 9060-9133, 9150-9581	3	
	Choroid melanoma	C690-C699	8720-8780	3	
	Thyroid	C739	8000-9044, 9060-9133, 9150-9581	3	
	Hodgkin lymphoma	C000-C809	9650-9667	3	
	Non Hodgkin lymphoma	C000-C419, C422-C423, C440-C809	9823, 9827	3	
		C000-C809	9590-9596, 9670-9729	3	
	Myeloma	C000-C809	9731-9732, 9734-9734	3	
	ALL LEUKAEMIAS	Acute lymphocytic leukaemia	C000-C809	9826, 9835-9837	3
			C420-C421, C424	9827	3
Chronic lymphocytic leukaemia		C420-C421, C424	9823	3	
Acute myeloid leukaemia		C000-C809	9840, 9861, 9866-9874, 9891-9920, 9931	3	
Chronic myeloid leukaemia		C000-C809	9863, 9875-9876, 9945-9946	3	
Leukaemia, NOS	C000-C809	9733, 9742, 9800-9820, 9832-9834, 9860, 9930	3		

Table 3. Tumour sites considered in the present report according to ICD-O-3 topography, morphology, and behaviour.

▶ continua da pagina 208

mori successivi al primo.^{3,4} Sono stati invece esclusi i casi notificati dal solo certificato di decesso (DCO, *Death Certificate Only* – base di diagnosi 0) o autopsia (con diagnosi coincidente con la data di decesso). Gli altri casi identificati in vicinanza della data di morte sono stati inclusi compresa, quindi, quella parte di casistica su base autoptica per la quale è stato riconosciuto un precedente momento di diagnosi clinica. La sopravvivenza è stata calcolata per tutti i soggetti adulti di età uguale o superiore a 15 anni. L'inclusione dei tumori multipli nell'analisi comporta che un singolo paziente potrà essere conteggiato più volte sia in differenti analisi, in ragione della presenza di differenti tumori primitivi per lo stesso soggetto, sia all'interno della stessa analisi, quando questa raggruppi più sedi distinte o l'insieme di tutte le sedi oncologiche. La scelta effettuata in quest'ultimo caso è coerente con i criteri di inclusione dello studio. Va tuttavia sottolineato che questa impostazione costituisce una variazione rispetto al concetto di sopravvivenza basata sul paziente; quest'ultima comporta infatti l'inclusione di un solo evento diagnostico, generalmente il primo, per il medesimo soggetto.⁴

CASI PARTICOLARI

In considerazione dell'eterogeneità nella classificazione e nella registrazione del comportamento dei tumori della vescica e delle note problematiche che ne derivano,⁵ le analisi presentate per questa sede includono anche i papillomi e carcinomi a cellule transizionali a comportamento non maligno della vescica (morfologie ICD-O-3: 8000-8010 e 8120-8131). Eventuali neoplasie non maligne papillari della vescica codificate non correttamente nell'ambito dei papillomi a cellule squamose (8050-8052) sono state ricondotte al gruppo più idoneo (8120-8131) e pertanto incluse nell'analisi. I tumori a comportamento benigno e incerto del sistema nervoso centrale e/o in sede intracranica e che sono registrati in modo eterogeneo nel tempo e nello spazio dai Registri Tumori italiani, sono stati esclusi dall'analisi.

MORTALITÀ DELLA POPOLAZIONE GENERALE

Per il calcolo delle statistiche presentate in questa monografia è necessario stimare la sopravvivenza attesa di un gruppo della popolazione generale comparabile con i casi per età, sesso, tempo di calendario e provincia di residenza. Le stime della sopravvivenza attesa sono basate sulle tavole delle probabilità annuali di morte della popolazione generale rese disponibili dall'ISTAT (<http://www.demo.istat.it>).

METODI

INDICATORI DI SOPRAVVIVENZA

Le statistiche di sopravvivenza hanno l'obiettivo di misurare la probabilità di vivere dei pazienti dopo una diagnosi di tu-

▶ continued from page 208

ical diagnosis. Survival was computed for all patients aged 15 or more.

The inclusion of multiple tumours in the analysis implies that each single patient may be counted several times and in different analyses, because of the presence of different primaries for the same patient, and also within the same analysis, when grouping different or all cancer sites. The choice made in the latter case is consistent with the inclusion criteria. However, it should be noted that this approach represents a variation on the idea of patient-based survival, which includes only a single primary, usually the first, for each subject.⁴

ADDITIONAL CRITERIA

There are several issues related to the current use of different practices for coding behaviour of urinary bladder cancer,⁵ therefore the present publication includes non-malignant bladder transitional cell papillomas and carcinomas (ICD-O-3 morphologies: 8000-8010 plus 8120-8131). Papillary non-malignant bladder neoplasms miscoded into spindle cell papillomas (8050-8052) were revised and coded according to the most appropriate category (8120-8131) and included in the analysis.

Since intra-cranial and/or central nervous system cancers with benign or uncertain behaviour are registered in different ways, both temporally and spatially, they were excluded.

GENERAL POPULATION MORTALITY

To calculate the statistics presented in this monograph, an estimate of the expected survival of a general population group comparable with cases by age, sex, calendar time, and province of residence is required. Expected survival estimates are based on the tables of the annual probabilities of death in the general population made available by ISTAT (<http://www.demo.istat.it>).

METHODS

SURVIVAL INDICATORS

Survival statistics are intended to measure the probability of patients to live after a diagnosis of cancer. In this study, we present survival estimates at the population level, i.e., relevant to the survival of all cancer cases detected in a population living in areas covered by the Italian cancer registries, unlike the survival estimates of cancer cases enrolled in clinical trials involving patients with selected and often not representative characteristics.⁶

To measure survival after a cancer diagnosis it is necessary to consider that a cancer patient may die because of cancer or other causes of death (competing risks). Usually, reports show the survival probability after a diagnosis of cancer by eliminating the distortion arising from the chance of dying from

more. Diversamente dalle stime di sopravvivenza dei malati di tumore arruolati in studi clinici riguardanti pazienti con caratteristiche selezionate e spesso non rappresentative della totalità dei casi, in questa monografia presentiamo stime di sopravvivenza a livello di popolazione che riguardano la sopravvivenza di tutti i casi di tumore rilevati nella popolazione residente nelle aree coperte dai Registri Tumori italiani.⁶ Per misurare la sopravvivenza dopo una diagnosi di tumore è necessario considerare che un paziente affetto da tumore può morire a causa del tumore o per altre cause di morte (cause competitive). In genere si riporta la probabilità di sopravvivere dopo una diagnosi di tumore eliminando la distorsione derivante dalla possibilità di morire per altre cause. Tale statistica, indicata come sopravvivenza netta, è una stima ideale quando lo scopo è confrontare la sopravvivenza dopo una diagnosi di tumore tra popolazioni o periodi temporali perché esclude che le differenze eventualmente riscontrate possano essere attribuite a variazioni del rischio di morire per cause diverse dal cancro. Tuttavia, pazienti e clinici sono maggiormente interessati a conoscere le *chance* reali di sopravvivenza dopo una diagnosi di tumore e più in dettaglio la probabilità di morire a causa del tumore, la probabilità di morire per altre cause e la probabilità di restare in vita. Un altro tipo di statistica, indicata come probabilità reale (in inglese *crude probability*) di morte, stima queste probabilità. Diversamente dalla sopravvivenza netta, la probabilità reale di morte è calcolata in modo da tener conto del fatto che la morte per altre cause impedisce di morire a causa del tumore.⁷ Tale azione competitiva delle altre cause di morte determina una riduzione del numero di morti attribuibili al cancro e conseguentemente della probabilità di morire per questa causa. La probabilità reale di morte è perciò una misura adatta a livello individuale per le valutazioni prognostiche e a livello di popolazione per indicazioni sull'allocazione di risorse in cui è necessario considerare che la morte per altre cause può precludere di sperimentare i benefici di un intervento sul cancro.⁶

POOL DELLA COORTE (42 REGISTRI TUMORI)

Con i casi inclusi in questo pool (anni di diagnosi 2005-2009) sono state calcolate la sopravvivenza netta standardizzata per età e la probabilità reale di morte a 5 anni dalla diagnosi. La sopravvivenza netta è stata calcolata applicando il metodo di Pohar Perme. Questo metodo stima la sopravvivenza netta pesando ciascuna osservazione per l'inverso della sua sopravvivenza attesa.⁸ In questo studio le stime della sopravvivenza attesa sono basate sulle tavole di mortalità ISTAT specifiche per provincia in cui opera il Registro, stratificate per età, sesso e anno di calendario. Il calcolo dello stimatore di Pohar Perme, originariamente

other causes. This statistic, called net survival, is an ideal estimate when the purpose is to compare survival after a diagnosis of cancer among populations or time periods, because it prevents any possible differences from being attributed to changes in the risk of dying from causes other than cancer. However, patients and clinicians are more interested in knowing the real chances of survival after a diagnosis of cancer and, more in detail, the probability of dying from cancer, the probability of dying from other causes, and the probability of staying alive. Another type of statistic, called crude probability of death, estimates these probabilities. Unlike net survival, the crude probability of death is calculated to take account of the fact that death from other causes prevents patients from dying from cancer.⁷ The competitive action of other causes of death leads to a reduction in the number of deaths from cancer and consequently in the probability of dying from this cause. Therefore, crude probability of death represents at the individual level an appropriate measure for prognostic assessment and at population level may provide clues for resource allocation, which requires consideration of the fact that death from other causes may preclude from experiencing the benefits of an intervention on cancer.⁶

COHORT POOL (42 CANCER REGISTRIES)

With the cases included in this pool (years of diagnosis 2005-2009), we estimated age-standardized 5-year net survival and 5-year crude probability of death. Net survival was calculated by applying the Pohar Perme method. This method estimates net survival by weighing each observation by the inverse of its expected survival.⁸ In this study, the expected survival estimates are based on the life tables provided by the Italian Institute of Statistics (ISTAT) for each province where a cancer registry operates, stratified by age, sex, and calendar year.

The calculation of the Pohar Perme estimator, originally developed for continuous survival times, was later adapted to the actuarial approach, in which the estimate is made by dividing survival time into intervals. This approach, implemented in the strs STATA function, was used for the estimates shown in this monograph.⁹ For computation, the interval width of one month was specified.

When survival estimates are compared between groups, we have to consider that the Pohar Perme method does not take into account the different distribution by age at diagnosis of cases in each group. Therefore, net survival was age-standardized by using weights of the International Cancer Survival Standard (ICSS) referring to five age classes.¹⁰

In the previous AIRTUM monograph on Italian cancer survival, published in 2011, net survival was estimated by the Ederer II method.^{1,11} Therefore, the use of the Pohar Perme method is an innovation introduced after significant progress in the understanding and estimation of net survival in re-

te sviluppato per tempi di sopravvivenza continui, è stato successivamente adattato all'approccio attuariale in cui la stima è effettuata dividendo il tempo di osservazione in intervalli. Tale metodo, implementato nella funzione *strs* di STATA, è stato utilizzato per le stime presentate in questa monografia.⁹ Per il calcolo si è specificata un'ampiezza di intervallo pari a 1 mese.

In caso di confronto delle stime di sopravvivenza tra gruppi è necessario considerare che il metodo di Pohar Perme non tiene conto della diversa distribuzione per età alla diagnosi dei casi in ciascun gruppo. Pertanto, la sopravvivenza netta è stata standardizzata per età con i pesi dell'International Cancer Survival Standard (ICSS) riferiti a cinque classi di età.¹⁰

Nella precedente monografia AIRTUM dedicata alla sopravvivenza dei malati oncologici in Italia, pubblicata nel 2011, la sopravvivenza netta è stata stimata adoperando il metodo di Ederer II.^{1,11} L'uso del metodo di Pohar Perme è quindi una innovazione introdotta in seguito all'importante progresso nella comprensione e nella stima della sopravvivenza netta di questi ultimi anni.¹² Si può riassicurare sull'impatto pratico di tale innovazione poiché, dopo la standardizzazione per età, le stime della sopravvivenza a 5 anni ottenute con il metodo di Pohar Perme si discostano in modo trascurabile da quelle ottenute con il metodo di Ederer II.^{13,14} Per questo è possibile comparare validamente le stime standardizzate di sopravvivenza ottenute con il metodo di Pohar Perme con quelle ottenute con il metodo di Ederer II riportate in altre pubblicazioni.¹⁵ In questa esperienza la differenza media tra le stime ottenute con i due metodi, calcolata su tutte le sedi esaminate, è risultata uguale a 0,08% con un minimo e un massimo compresi tra -0,55% e 0,55%. Inoltre, per completare la documentazione, le tabelle disponibili online come materiale supplementare della monografia includono anche le stime di sopravvivenza ottenute con il metodo di Ederer II.

Sulla base della suddivisione del territorio italiano in ripartizioni geografiche adoperata dall'ISTAT sono stati definiti i seguenti accorpamenti di Registri: Nord-Ovest, Nord-Est, Centro e Sud (Tabella 2). La sopravvivenza netta standardizzata a 5 anni è stata calcolata per ciascuna di queste aree. Stime della sopravvivenza netta standardizzata a 5 anni dalla diagnosi sono state ottenute per 11 regioni italiane in cui la popolazione interessata dalla registrazione dei tumori supera il 40% del totale. Per il Piemonte e la Toscana la registrazione è inferiore (rispettivamente 29% e 33%) e riguarda prevalentemente la popolazione residente in centri urbani. Le stime di sopravvivenza di Piemonte e Toscana sono perciò meno rappresentative della sopravvivenza di tutti i casi di tumore diagnosticati nella popolazione rispetto alle stime delle altre 11 regioni dove la registrazione dei

cent years.¹² We can be reassured as to the practical impact of this innovation because after age-standardization differences between 5-year survival estimates obtained using the Pohar Perme and Ederer II methods are negligible.^{13,14} Therefore, we can validly compare the Pohar Perme standardized survival estimates with the Ederer II estimates in other publications.¹⁵ In this experience, the average difference between the estimates obtained by the two methods, on all examined cancer sites, was 0.08%, ranging from -0.55% to 0.55%. In addition, for the sake of documentation, tables available as online supplements of the monograph include Ederer II survival. According to the ISTAT partition of the Italian country into geographical areas, cancer registries have been gathered as follows: North-West, North-East, Centre, and South (Table 2). Standardized net 5-year survival was calculated for each of these areas.

Estimates of standardized net 5-year survival after diagnosis were also computed for 11 Italian regions where the population covered by cancer registration exceeds 40% of the total. In Piedmont and Tuscany the proportion is lower, respectively 29% and 33%, and cancer registration mainly concerns the population living in large urban centres. As a result, survival estimates of Piedmont and Tuscany are less representative of the survival of all cancer cases diagnosed in the population compared to the estimates of the other 11 regions where cancer registration is more widespread. Thus, as they need to be considered more cautiously, the estimates of Piedmont and Tuscany have been labelled with an "*" in the funnel plots (cancer-specific data sheets, pp. 70-191). In Lazio, the cancer registry of Latina is active, and in Calabria the cancer registry of Catanzaro is active. Data of these two registries were not used for the regional estimates, as the regional coverage of cancer registration is still low (Table 1). As a result, data from 40 cancer registries are included in this analysis.

Net survival of cancer cases diagnosed in the 13 regions specified above was compared using a funnel plot as a graphical tool.¹⁶ In this graph, net survival is on the y-axis and the precision of the estimate on the x-axis. Since the precision of the estimate, computed as the inverse of the net survival variance, has poorly interpretable values, we preferred to show on the x-axis only "Low" at the left end and "High" at the right end, to indicate the growing sense of precision from the left to the right side of the plot.

The funnel plot shows the following: the set of regional estimates forming a scatter plot, a solid horizontal line as reference value of the regional estimates taken as the average of the individual values and four control lines to indicate how much the reference value may randomly vary depending on the precision of its estimation. The control lines have a funnel shape, wider in the left part of the graph and progressively narrowing toward the right side. This aspect emphasizes the greater

tumori è più diffusa. Dovendo, perciò, essere considerate con maggiore cautela, le stime relative a Piemonte e Toscana sono state contrassegnate con un asterisco (*) nei funnel plot riportati nelle schede specifiche per tumore (pp. 70-191). I dati dei Registri Tumori di Latina e Catanzaro non sono stati utilizzati per le stime regionali di Lazio e Calabria in quanto la copertura regionale della registrazione è ancora bassa (Tabella 1). Pertanto in questa analisi sono stati inclusi i dati di 40 Registri Tumori.

La sopravvivenza netta dei casi di tumore diagnosticati nelle 13 regioni sopra specificate è stata confrontata utilizzando il funnel plot come strumento di rappresentazione.¹⁶ In questo grafico la sopravvivenza netta è sull'asse delle ordinate e la precisione di tale stima sull'asse delle ascisse. Poiché la precisione della stima, calcolata come inverso della varianza della sopravvivenza netta, assume valori scarsamente interpretabili si è preferito riportare sull'asse delle ascisse solo l'indicazione «Low» all'estremo sinistro e «High» all'estremo destro per indicare il senso crescente della precisione procedendo nel grafico da sinistra verso destra. Nel funnel plot sono indicati: tutte le stime regionali come in un diagramma di dispersione, una linea orizzontale di riferimento in corrispondenza della sopravvivenza media calcolata dall'insieme delle stime regionali e quattro linee di controllo per indicare di quanto il valore di riferimento può variare casualmente in funzione della precisione con cui è stimato. Le linee di controllo hanno una forma a imbuto essendo più larghe nella parte sinistra del grafico e progressivamente più strette verso la parte destra. Questo aspetto sottolinea la maggiore variabilità delle stime meno precise riportate nella parte sinistra e la minore variabilità di quelle più precise riportate a destra. Una stima che appare all'esterno delle linee di controllo più distanti dalla linea orizzontale (linee rosse nei grafici) differisce dal valore di riferimento con una probabilità superiore al 99,8%. Una stima all'esterno delle linee di controllo più vicine alla linea orizzontale (linee blu nei grafici) differisce dal valore di riferimento con una probabilità superiore al 95%. In questo modo è possibile rilevare insieme lo scostamento di un'osservazione dal parametro di riferimento e la plausibilità che lo scostamento dipenda dalla variabilità casuale della stima. Nel funnel plot le regioni sono individuate da una sigla di 3 lettere, seguita da un asterisco nel caso di Piemonte e Toscana.

Questo grafico è preferibile a una rappresentazione delle differenze con un diagramma a barre orizzontali, comunemente indicato come caterpillar plot. Infatti, in quest'ultimo grafico un intervallo di confidenza è tracciato per ogni singola stima incoraggiando il confronto di ciascuna di esse con il valore di riferimento senza tener conto del problema dei confronti multipli. Il funnel plot, al contrario, conside-

variability of less precise estimates shown on the left side and the lower variability of more precise estimates on the right side. An estimate that appears outside the most distant control lines (red lines in the graph) from the horizontal line differs from the reference value with a probability higher than 99.8%. The estimates outside the control lines closer to the horizontal line (blue lines in the graph) differ from the reference value with a probability higher than 95%. This makes it possible to detect both the deviation of an observation from the reference value and the plausibility that the deviation depends on the random variation of the estimate. In the funnel plot, regions are identified by a 3-letter code, followed by an asterisk for Piedmont and Tuscany.

This graph is preferable to representing differences with a horizontal bar graph, commonly referred to as a caterpillar plot, since the latter shows a confidence interval for each estimate encouraging the comparison of each with the reference value, without taking into account the problem of multiple comparisons. Instead, the funnel plot only considers the variability of the reference value and shows how only this value can vary within progressively wider limits as long as the precision of its measurement decreases. This approach directs toward a better assessment of whether the value of a single estimate, in this case the survival estimate of a particular region, significantly differs from a reference value. In addition, the horizontal bar diagram furthers an erroneous interpretation of lack of differences between two estimates whose confidence intervals overlap and, ordering the values from lowest to highest, spuriously attributes a rank to individual observations.¹⁶⁻¹⁹

The crude probability of death from cancer, given the chance of dying from other causes, can be computed from the all-cause survival probability and the cancer-specific mortality rate.²⁰⁻²¹ Specific methods have been developed to estimate crude probability of death from cancer, in the presence of other causes, without the use of cause of death information.²²⁻²³ In this monograph, such an approach has been used by applying a flexible parametric model. This model fits to data the mortality of cancer cases in excess to mortality of a reference population computed from rates in the above-mentioned ISTAT mortality tables. Restricted cubic splines have been used to model the logarithm of time with 5 degrees of freedom, the age at diagnosis with 4 degrees of freedom and 2 more degrees of freedom to modify the effect of this variable during the follow-up time (time-dependent effect).²⁴ After adapting this model to data for each cancer site and, where appropriate, each gender, we obtained the crude probabilities of dying from cancer and other causes estimated by the model, specific for age and time from diagnosis. It must be emphasized that, by increasing age at diagnosis, the competitive effect of other causes of death in reducing the actual chance of dying from cancer becomes progressively more evident. Therefore, it is important to assess

ra solo la variabilità del valore di riferimento e mostra come solo questo valore può variare entro limiti progressivamente più ampi al ridursi della precisione con cui è misurato. Tale approccio indirizza a valutare più correttamente se il valore di una singola stima, in questo caso la stima di sopravvivenza di una particolare regione, si discosta significativamente o meno da un valore di riferimento. Inoltre, il diagramma a barre orizzontali favorisce l'erronea interpretazione di assenza di differenze tra due stime i cui intervalli di confidenza si sovrappongono e, ordinando i valori dal più basso al più alto, attribuisce erroneamente un rango alle singole osservazioni.¹⁶⁻¹⁹

La probabilità reale di morte per cancro, tenuto conto della possibilità di morire per altre cause, può essere calcolata a partire dalla probabilità di sopravvivere per tutte le cause e dal tasso di mortalità specifico per il cancro.²⁰⁻²¹ Metodi specifici sono stati sviluppati per stimare la probabilità reale di morte per il cancro, in presenza di altre cause, senza fare uso dell'informazione sulla causa di morte.²²⁻²³ In questa monografia si è usato un approccio di questo tipo applicando un modello parametrico flessibile. Questo modello adatta ai dati la mortalità dei casi di tumore in eccesso rispetto alla mortalità di una popolazione di riferimento calcolata in base ai tassi nelle sopra menzionate tavole di mortalità dell'ISTAT. Con spline cubiche ristrette si è modellato il logaritmo del tempo di osservazione con 5 gradi di libertà, l'età alla diagnosi con 4 gradi di libertà e 2 gradi di libertà per la modifica dell'effetto di questa variabile durante il tempo di osservazione (effetto tempo-dipendente).²⁴ Dopo aver adattato questo modello ai dati per ogni tipo di tumore e, nelle sedi distinte per genere, per ciascun genere, si sono ottenute le probabilità reali di morire per cancro e per le altre cause stimate dal modello, specifiche per età e tempo dalla diagnosi. È necessario considerare che, all'aumentare dell'età alla diagnosi dei casi, diventa progressivamente più evidente l'effetto competitivo delle altre cause di morte nel ridurre la probabilità reale di morire a causa del tumore. Per questo è importante valutare insieme la probabilità reale di morte per il cancro e per le altre cause al variare dell'età alla diagnosi dei casi. Rispetto ad altri metodi il modello applicato ha il vantaggio di poter studiare tale relazione in dettaglio. Si è quindi rappresentato in un grafico l'andamento della probabilità reale di morte per il cancro e per le altre cause stimate dal modello a 5 anni dalla diagnosi rispetto all'età dei casi. Il riferimento temporale a 5 anni dalla diagnosi è stato scelto essendo il più diffuso indicatore prognostico a breve termine.

POOL DEL TREND TEMPORALE (17 REGISTRI TUMORI)

La sopravvivenza netta standardizzata a 5 e 10 anni dalla diagnosi è stata calcolata per i trienni 1994-1996, 1997-

jointly how the crude probabilities of death from cancer and other causes vary according to age of cases at diagnosis. Compared to other methods, the applied model has the advantage of being able to study this relationship in detail. Therefore, a graph was prepared, showing the trend of 5-year crude probabilities of death from cancer and from other causes, estimated by the model, with respect to the age of cases. Five-year time reference was chosen, as it is the most widely used short-term prognostic indicator.

TIME TREND POOL (17 CANCER REGISTRIES)

Five-, and ten-year age-standardized net survival were computed for the following three-year periods: 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002, 2003-2005, 2006-2008, and 2009-2011. We selected cases diagnosed in each three-year period and computed net survival by applying the cohort approach when it was possible to follow cases for the entire time of observation.²⁵ Since for the most recent three-year periods cases cannot be followed for 5 or 10 years from diagnosis, a prediction of net survival at 5 or 10 years was obtained using a hybrid approach.²⁶ Figure 2 shows an example of the hybrid approach calculation of 10-year net survival for cases diagnosed in 2006-2008 and followed up until the end of 2013.

From the figure, we see that the survival experience of cases diagnosed in 2006-2008, followed up to 5-7 years after diagnosis, and the survival experience of cases diagnosed from 2001 to 2005 to complete the observation time up to 10 years after diagnosis both contribute to the survival estimate. However, the cases diagnosed before 2006 contribute to estimation only from some time after diagnosis (left truncation) in a time window from 2011 to 2013.

As further examples, let us consider cases diagnosed in 2003-2005 and 2009-2011. The former are followed for 8-10 years and the latter for 2-4 years until 2013. To complete the calculation of survival 10 years after diagnosis, we use the survival experience of cases diagnosed in 2001 and 2002 for the former, and the survival experience of cases diagnosed from 2001 to 2008 for the latter. However, cases diagnosed in recent years contribute to the estimation only with the experience included in the observation window between 2011 and 2013.

Several studies showed that, by applying this technique of computation, we obtain good predictions of the survival measured later, when the follow-up has been completed.²⁷⁻²⁸ In the graph showed in the cancer-specific data sheets (pp. 70-191, survival estimates are connected by a solid line when computed with the cohort approach, by a dashed line when computed with the hybrid approach. The former are based on the follow-up of cases until 5 or 10 years from diagnosis, while the latter are predictions of 5- and 10-year net survival whose precise value will be measured in the future, when that number of years from diagnosis has elapsed.

1999, 2000-2002, 2003-2005, 2006-2008 e 2009-2011. Abbiamo selezionato i casi incidenti in ciascun triennio e calcolato la sopravvivenza netta a 5 e 10 anni applicando l'approccio di coorte quando è stato possibile osservare i casi fino a 5 e 10 anni dalla diagnosi.²⁵ Poiché per i trienni più recenti i casi non possono essere seguiti fino a 5 o 10 anni, una previsione della sopravvivenza netta a 5 o 10 anni è stata ottenuta applicando l'approccio ibrido.²⁶ Per illustrare l'applicazione dell'approccio ibrido, la Figura 2 mostra la modalità di calcolo della sopravvivenza netta a 10 anni per i casi diagnosticati nel triennio 2006-2008 e seguiti fino alla fine del 2013. Dalla figura si può osservare che contribuiscono al calcolo l'esperienza di sopravvivenza dei casi diagnosticati nel triennio 2006-2008, seguiti fino a 5-7 anni dalla diagnosi, e l'esperienza di sopravvivenza dei casi diagnosticati dal 2001 al 2005 per completare l'osservazione fino a 10 anni dalla diagnosi. Tuttavia, i casi diagnosticati prima del 2006 contribuiscono alla stima solo dopo un certo tempo dalla diagnosi (troncamento a sinistra) nella finestra di osservazione compresa tra il 2011 e il 2013. Come ulteriori esempi, si possono considerare i casi diagnosticati nel triennio 2003-2005 e nel triennio 2009-2011. I primi sono seguiti per 8-10 anni e i secondi per 2-4 anni fino al 2013. Per completare il calcolo della sopravvivenza a 10 anni dalla diagnosi si utilizza per i primi l'esperienza di sopravvivenza dei casi diagnosticati nel 2001 e 2002, per i secondi l'esperienza di sopravvivenza dei casi diagnosticati dal 2001 al 2008. Tuttavia, i casi diagnosticati in questi anni contribuiscono alla stima solo con l'esperienza compresa nella finestra di osservazione tra il 2011 e il 2013.

Diversi studi hanno dimostrato che con questa modalità di stima si ottiene una buona previsione della probabilità di sopravvivenza misurata in seguito quando il tempo di osservazione sarà completato.²⁷⁻²⁸ Nel grafico presentato nelle schede specifiche per tumore (pp. 70-191) le stime di sopravvivenza calcolate con l'approccio di coorte sono collegate da una linea continua per indicare che esse si basano sull'osservazione dei casi fino a 5 o a 10 anni dalla diagnosi, mentre le stime di sopravvivenza calcolate applicando l'approccio ibrido sono collegate da una linea tratteggiata per indicare che esse sono previsioni della sopravvivenza a 5 o a 10 anni il cui valore preciso potrà essere determinato in futuro quando questi anni dalla diagnosi saranno trascorsi.

POOL DELLA SOPRAVVIVENZA CONDIZIONATA (24 REGISTRI TUMORI)

La sopravvivenza netta condizionata $CS_{x,y}$ rappresenta la probabilità di una coorte di pazienti, che è già sopravvissuta x anni dopo la diagnosi, di sopravvivere ulteriori y anni. Si può calcolare con la semplice formula:²⁹

		FOLLOW-UP YEARS							
		2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
YEARS OF DIAGNOSIS	2001	5	6	7	8	9	10		
	2002	4	5	6	7	8	9	10	
	2003	3	4	5	6	7	8	9	10
	2004	2	3	4	5	6	7	8	9
	2005	1	2	3	4	5	6	7	8
	2006	0	1	2	3	4	5	6	7
	2007		0	1	2	3	4	5	6
	2008			0	1	2	3	4	5
	2009				0	1	2	3	4
	2010					0	1	2	3
	2011						0	1	2

Figure 2. Application of a hybrid approach for deriving 10-year survival for patients diagnosed from 2006 through 2008 and followed up to the end of 2013.

CONDITIONAL SURVIVAL POOL (24 CANCER REGISTRIES)

Considering a cohort of patients, their conditional survival is the probability of surviving y years, given that the patients already survived x years. A simple formula for conditional survival is:²⁹

$$CS_{x,y} = \frac{RS_{x+y}}{RS_x}$$

Conditional survival was age-standardized with the ICCS weights as mentioned above.

LIFE EXPECTANCY POOL (18 CANCER REGISTRIES)

Another overall measure of survival is average survival, or life expectancy. In particular, the comparison between the life expectancy of the general population and that of cancer patients is useful to understand what a cancer diagnosis entails in terms of reduction in life expectancy at the individual level and to quantify the cancer burden at the population level. In a cohort of cancer patients, the calculation of life expectancy requires a full all-cause survival curve of cancer patients, that is, survival until everyone has died, and this makes it necessary to follow cases for a very long time after diagnosis. A recent methodological study demonstrated that reliable estimates of life expectancy can be obtained even with a limited follow-up, breaking up mortality from all causes into excess mortality due to cancer and expected mortality in the general population free of the disease un-

$$CS_{x,y} = \frac{RS_{x+y}}{RS_x}$$

La sopravvivenza condizionata viene standardizzata per età, secondo la stessa modalità descritta precedentemente, per consentire un più agevole confronto per ripartizione geografica.

POOL DELLA SPERANZA DI VITA (18 REGISTRI TUMORI)

Un'altra misura complessiva della sopravvivenza è la sopravvivenza media o speranza di vita. In particolare il confronto tra la speranza di vita della popolazione generale e quella dei pazienti affetti da un tumore è utile per comprendere cosa comporti una diagnosi di cancro in termini di riduzione dell'aspettativa di vita a livello individuale e per quantificare il *cancer burden* a livello di popolazione. In una coorte di pazienti neoplastici il calcolo della speranza di vita richiede la stima della curva di sopravvivenza per tutte le cause dopo aver osservato tutti i soggetti dalla diagnosi fino alla morte e questo rende necessario seguire i casi per un tempo molto lungo. Un recente studio metodologico ha dimostrato la possibilità di ottenere stime affidabili della speranza di vita anche con un periodo di osservazione dei casi più limitato scomponendo la mortalità per tutte le cause nella mortalità in eccesso dovuta al tumore e mortalità attesa della popolazione generale libera della malattia in studio.³⁰ Il metodo si avvale del fatto che dopo alcuni anni dalla diagnosi la mortalità in eccesso rappresenta una parte relativamente piccola della mortalità per tutte le cause e che per tempi di osservazione più lunghi la mortalità attesa diventa il determinante nettamente prevalente della mortalità per tutte le cause. La mortalità attesa è ottenuta dalle tavole di mortalità della popolazione generale e la estrapolazione può esser fatta sulla base di assunti concernenti la mortalità futura della popolazione generale.

Il metodo si basa sull'uso di un modello parametrico flessibile che adatta ai dati il tasso di mortalità in eccesso dei casi di tumore e il tasso di mortalità atteso della popolazione generale. Il modello consente di ottenere delle stime della mortalità in eccesso e di estrapolarle oltre il tempo disponibile di osservazione dei casi. La mortalità attesa è ottenuta dalle citate tavole di mortalità dell'ISTAT. Il tasso di mortalità atteso è attribuito a ciascun caso per ogni anno di osservazione dalla data di diagnosi alla data di fine dello studio. Pertanto, nel calcolo della mortalità attesa, il metodo tiene conto dell'invecchiamento e della variazione dei tassi tra anni di calendario. Al momento della preparazione di questo contributo l'ISTAT rende disponibili tavole di mortalità, stratificate per provincia, sesso, età e anno di calendario, fino al 2013. Per estrapolare la mortalità attesa oltre tale data è stata chiesta e ottenuta dallo stes-

*der study.*³⁰ The method relies on the fact that a few years after diagnosis excess mortality is a relatively small part of mortality from all causes, so expected mortality dominates for long-term follow-up. Expected mortality is obtained from the mortality rates of the general population and extrapolation can be carried out on the basis of assumptions concerning future population mortality rates.

The method is based on the use of a flexible parametric model that fits the excess mortality rate of cancer cases and the expected mortality rate of the general population. The model allows us to estimate excess mortality and extrapolate it beyond the available follow-up time. Expected mortality is obtained from the above-mentioned ISTAT mortality tables. Expected mortality rates are matched to the individual in each given follow-up time from the time of diagnosis to the end of the study. Therefore, in the calculation of life expectancy, the method takes aging and changing rates over calendar years into account. At the time of this contribution, ISTAT makes available mortality tables, stratified by province, gender, age, and calendar year, until 2013. To extrapolate the expected mortality beyond that date, predictions of expected mortality rates up to 2065, stratified by region, sex, age and calendar year, were sought and obtained from the same Institute.³¹ Expected mortality rates until 2065 were attributed to individual cases as previously described, i.e., taking aging and changing of rates over calendar years into account. This method of extrapolation of the expected mortality seemed preferable to the assumption that the population rates will stay the same from 2013 onwards.³²

Aiming to produce the most up-to-date estimates of life expectancy, we used a hybrid approach in the analysis.³³⁻³⁴ Thus, we considered the survival experience of cases diagnosed in the years 2006-2010 from the date of diagnosis and the survival experience of cases diagnosed from 1994 to 2005 only from the beginning of 2009, so that, for each follow-up time, 5-year information on incident cases is available. The Florence cancer registry contributed to this analysis with incident cases in three years, from 2006 to 2008 (Table 2). For the data of this registry, we considered the survival experience of cases diagnosed from 1994 to 2005, but only from the beginning of 2011, so that, for each follow-up time, 3-year information on incident cases is available. All cases were followed until the earlier date between the date of death, 31 December 2013, and the end of 15 years of follow-up after diagnosis. For each cancer site and, where appropriate, for each gender, we fit a flexible parametric model. The model uses restricted cubic splines to fit the logarithm of the follow-up time with 8 degrees of freedom, the age at diagnosis with 4 degrees of freedom and an additional 2 degrees to model the time-dependent effect of this variable. Estimates of life expectancy refer to cases 40 or more year-old at diagnosis to reduce the time period in which we need to ex-

so Istituto la elaborazione di previsioni della mortalità attesa fino al 2065, stratificate per regione, sesso, età e anno di calendario.³¹ I tassi di mortalità della popolazione generale previsti fino al 2065 sono stati attribuiti ai singoli casi con la stessa modalità sopra descritta, tenendo conto della variazione dei tassi a causa dell'invecchiamento e del cambiamento degli anni di calendario. Tale modalità di estrapolazione della mortalità attesa è sembrata preferibile a quella di considerare che la mortalità della popolazione restasse la stessa dal 2013 in poi.³²

Con l'intento di produrre le stime più aggiornate della speranza di vita l'analisi ha utilizzato un approccio ibrido.^{33,34} È stata perciò considerata l'esperienza di sopravvivenza dei casi diagnosticati negli anni dal 2006 al 2010 a partire dalla data di diagnosi e l'esperienza di sopravvivenza dei casi diagnosticati dal 1994 al 2005, ma solo a partire dall'inizio del 2009 in modo tale che, per ogni tempo di osservazione, sia disponibile l'informazione dei casi incidenti in 5 anni. Il Registro di Firenze ha potuto contribuire a questa analisi con i casi incidenti in tre anni, dal 2006 al 2008 (Tabella 2). Per i dati di questo Registro si è considerata l'esperienza di sopravvivenza dei casi diagnosticati dal 1994 al 2005 a partire dall'inizio del 2011 in modo tale che, per ogni tempo di osservazione, sia disponibile l'informazione dei casi incidenti in tre anni. Tutti i casi sono stati seguiti fino alla prima tra la data del decesso, il 31 dicembre 2013 e la conclusione di 15 anni di osservazione dalla diagnosi. Per ciascuna sede di tumore e, nelle sedi con distinzione di genere, per ciascun genere è stato adattato un modello parametrico flessibile. Si è modellato con spline cubiche ristrette il logaritmo del tempo di osservazione con 8 gradi di libertà, l'età alla diagnosi con 4 gradi di libertà e ulteriori 2 gradi per l'effetto tempo-dipendente di questa variabile. Per ridurre il periodo di tempo in cui è necessario estrapolare il tasso in eccesso dopo i 15 anni di follow-up disponibili e migliorare le previsioni ottenute dal modello, le stime della speranza di vita hanno riguardato i casi con 40 o più anni alla diagnosi, ad eccezione dei tumori del testicolo in cui si sono considerati i casi con 30 o più anni poiché una parte rilevante di casi interessa i giovani adulti.

STIME PUNTUALI, ERRORI STANDARD E INTERVALLI DI CONFIDENZA

In questa monografia la sopravvivenza netta è stata stimata con il metodo di Pohar Perme utilizzando l'approccio attuariale. In base a questo approccio il tempo di osservazione è diviso in intervalli e si calcola per ciascuno di questi una stima della sopravvivenza netta intervallo-specifica. Nell'approccio di coorte la sopravvivenza netta per l'intervallo i è data da:⁹

trapolate the excess rate after 15 years of available follow-up and, thus, improving the forecasts of the model. However, for testis cancer we considered cases 30 or more year-old because young adults are a significant proportion of cases.

POINT ESTIMATES, STANDARD ERRORS AND CONFIDENCE INTERVAL

In this monograph, net survival was estimated by the Pohar Perme method using the actuarial approach. According to this approach the follow-up time is divided into intervals and for each of these an interval-specific estimate is calculated. In the cohort approach, net survival for interval i is given by:⁹

$$NS_i = \exp \left(\log(1 - d_i^w / (n_i^w - c_i^w / 2)) + \frac{\sum_{j=1}^n ((d_{ij} + c_{ij}) \lambda_{ij} / 2 + (1 - d_{ij} - c_{ij}) \lambda_{ij}) / S_{ij}^*}{\sum_{j=1}^n ((d_{ij} + c_{ij}) / 2 + 1 - d_{ij} - c_{ij}) / S_{ij}^*} \right)$$

where d_{ij} and c_{ij} are indicators of death and censoring of the subject j in the interval i , λ_{ij} is the expected mortality rate of the subject j in the interval i , S_{ij}^ is the cumulative expected survival at mid-point of the interval, n_i^w , d_i^w , and c_i^w are the sum of at-risk subjects at the beginning of the interval, of the dead and censored subjects over the interval i , weighted by the inverse of their expected survival, i.e.:*

$$n_i^w = \sum_{j=1}^n n_{ij} / S_{ij}^* ; \quad d_i^w = \sum_{j=1}^n d_{ij} / S_{ij}^* ; \quad c_i^w = \sum_{j=1}^n c_{ij} / S_{ij}^*$$

In the period and hybrid approach, interval-specific net survival is given by:³⁵

$$NS_i = \exp \left(-k_i \frac{(d_i - d_i^w)}{y_i^w} \right)$$

where k_i is the width of the time interval i , and y_i^w is the sum of time-at-risk of each individual in the interval i weighted for the inverse of their expected survival, i.e.:

$$y_i^w = \sum_{j=1}^n y_{ij} / S_{ij}^*$$

Then, net survival at time t is computed as the product of interval-specific estimates until t :

$$NS(t) = \prod_{i=1}^t NS_i$$

In the cohort approach, the standard error of net survival at the end of the interval t is estimated by:¹³

$$NS_i = \exp \left(\log(1 - d_i^w / (n_i^w - c_i^w / 2)) + \frac{\sum_{j=1}^n ((d_{ij} + c_{ij}) \lambda_{ij} / 2 + (1 - d_{ij} - c_{ij}) \lambda_{ij}) / S_{ij}^*}{\sum_{j=1}^n ((d_{ij} + c_{ij}) / 2 + 1 - d_{ij} - c_{ij}) / S_{ij}^*} \right)$$

dove d_{ij} e c_{ij} sono rispettivamente l'indicatore della morte e della censura del soggetto j nell'intervallo i , λ_{ij} è il tasso di mortalità atteso del soggetto j nell'intervallo i , S_{ij}^* è la sopravvivenza cumulativa attesa alla metà dell'intervallo, n_i^w , d_i^w , e c_i^w corrispondono alla somma dei soggetti a rischio all'inizio dell'intervallo, morti e censurati nel corso dell'intervallo i , pesati per l'inverso della loro sopravvivenza attesa, i.e.:

$$n_i^w = \sum_{j=1}^n n_{ij} S_{ij}^* ; d_i^w = \sum_{j=1}^d d_{ij} / S_{ij}^* ; c_i^w = \sum_{j=1}^c c_{ij} / S_{ij}^*$$

Nell'approccio di periodo e nell'approccio ibrido la sopravvivenza netta per l'intervallo i è data da³⁵

$$NS_i = \exp \left(-k_i \frac{(d_i - d_i^w)}{y_i^w} \right)$$

dove k_i è l'ampiezza temporale dell'intervallo i e y_i^w è la somma del tempo a rischio di ciascun individuo nell'intervallo i pesato per l'inverso della sua sopravvivenza attesa, i.e.:

$$y_i^w = \sum_{j=1}^n y_{ij} / S_{ij}^*$$

La sopravvivenza netta al tempo t è quindi calcolata dal prodotto delle stime intervallo-specifiche fino a t :

$$NS(t) = \prod_{i=1}^t NS_i$$

Nell'approccio di coorte l'errore standard della sopravvivenza netta alla fine dell'intervallo t è stimato da:¹³

$$ES(NS(t)) = NS(t) \sqrt{\sum_{i=1}^t \frac{\sum_{j=1}^n d_{ij} / S_{ij}^{*2}}{(n_i^w - (d_i^w + c_i^w) / 2)^2}}$$

Nell'approccio di periodo e ibrido la formula dell'errore standard è:³⁵

$$ES(NS(t)) = NS(t) \sqrt{\sum_{i=1}^t k_i^2 \frac{\sum_{j=1}^n d_{ij} / S_{ij}^{*2}}{(y_i^w)^2}}$$

$$ES(NS(t)) = NS(t) \sqrt{\sum_{i=1}^t \frac{\sum_{j=1}^n d_{ij} / S_{ij}^{*2}}{(n_i^w - (d_i^w + c_i^w) / 2)^2}}$$

the period and hybrid approach, the standard error is:³⁵

$$ES(NS(t)) = NS(t) \sqrt{\sum_{i=1}^t k_i^2 \frac{\sum_{j=1}^n d_{ij} / S_{ij}^{*2}}{(y_i^w)^2}}$$

Age-standardized net survival at time t is the weighted average of age-specific survival computed in 5 age groups:

$$ASNS(t) = \sum_{k=1}^5 w_k NS(t)_k$$

where w_k are weights, summing up to 1, specific for cancer and age groups as defined in the International Cancer Survival Standard (ICSS).¹⁰ Age-standardized estimates are not presented when one or more age-specific estimates cannot be computed due to early censoring or lack of cases. Minor adjustments were introduced, however, for mesothelioma (Table 4). The standard error of age-standardized net survival is calculated by the formula:³⁶

$$SE(ASNS(t)) = \sqrt{\sum_{k=1}^5 [w_k SE(NS(t)_k)]^2}$$

For regional survival estimates shown in the funnel plots, the standard error is computed by:

$$ES(NS(t)) = NS(t)^0 \sqrt{\sum_{i=1}^t \frac{\sum_{j=1}^n d_{ij} / S_{ij}^{*2}}{(n_i^w - (d_i^w + c_i^w) / 2)^2}}$$

where $NS(t)^0$ is net survival at time t of the pool of regional estimates.¹⁹ The inverse of the squared standard error corresponds to the precision of the estimate.

Following the previous definition of conditional standardized net survival, standard error is estimated by:^{1,37}

$$SE(CS_{x,y}) = \frac{\sqrt{\text{Var}(NS_{x+y}) - NS_{x+y}^2 \text{Var}(NS_x)}}{NS_x}$$

Confidence intervals were calculated after a complementary log-log transformation. Therefore, they are always within the 0-100% range.

STANDARD	AGE GROUPS	WEIGHTS	CANCER SITES
1	15-44, 45-54, 55-64, 65-75, 75+	0.07, 0.12, 0.23, 0.29, 0.29	all (except those included in standard 1*, 2, 3, 4)
1*	15-54, 55-64, 65-75, 75+	0.19, 0.23, 0.29, 0.29	mesothelioma
2	15-44, 45-54, 55-64, 65-75, 75+	0.28, 0.17, 0.21, 0.20, 0.14	melanoma, cervix uteri, brain and CNS, thyroid
3	15-44, 45-54, 55-64, 65-75, 75+	0.60, 0.10, 0.10, 0.10, 0.10	testis, Hodgkin lymphoma, acute lymphocytic leukaemia
4	15-54, 55-64, 65-74, 75-84, 85+	0.19, 0.23, 0.29, 0.23, 0.06	prostate

Table 4. Standard weights used to calculate age-standardized net survival. Modified standard weights are denoted by *.

La sopravvivenza netta standardizzata per età a un tempo t è calcolata dalla sopravvivenza dei casi aggregati in 5 classi di età:

$$ASNS(t) = \sum_{k=1}^5 w_k NS(t)_k$$

dove w_k sono i pesi specifici per neoplasia e classe di età come definiti dall'International Cancer Survival Standard (ICSS).¹⁰ Non sono presentate stime di sopravvivenza standardizzata nel caso in cui precedenti censure o mancanza di casi non consentano di stimare la sopravvivenza netta in una o più classi di età. Nel caso del mesotelioma è stato definito una nuova classe di età 15-54 anni, in sostituzione delle classi 15-44 e 45-54, numericamente più esigue, mantenendone inalterato il peso complessivo (Tabella 4).

L'errore standard della sopravvivenza netta standardizzata per età è calcolato con la formula:³⁶

$$SE(ASNS(t)) = \sqrt{\sum_{k=1}^5 [w_k SE(NS(t)_k)]^2}$$

Per le stime regionali della sopravvivenza netta, rappresentate nei funnel plot, l'errore standard è calcolato da:

$$ES(NS(t)) = NS(t)^o \sqrt{\sum_{i=1}^t \frac{\sum_{j=1}^n d_{ij} / S_{ij}^{*2}}{(n_i^w - (d_i^w + c_i^w) / 2)^2}}$$

dove $NS(t)^o$ è la sopravvivenza netta al tempo t del pool delle stime regionali.¹⁹ L'inverso del quadrato dell'errore standard esprime il grado di precisione della stima regionale.

L'errore standard della sopravvivenza netta condizionata standardizzata, precedentemente definita, è stimato da:^{1,37}

$$SE(CS_{x,y}) = \frac{\sqrt{Var(NS_{x+y}) - NS_{x+y}^2 Var(NS_x)}}{NS_x}$$

Thorough description of methods and formulae applied for crude probability of death and life expectancy estimation are in Lambert and coll.²³ and Andersson and coll.³⁰

ADJUSTING FOR CASE-MIX

All-site cancer survival, here reported in two different ways, as all-site except skin carcinomas and all-site except skin carcinomas and bladder cancer, is usually not considered by specialists because it is strongly influenced by case-mix. To compare all-cancer survival among different populations and over time, it is essential to eliminate the confounding effect of the differing case-mix that may exist if the incidence of highly lethal cancer is higher in one country than in another.³⁸

Therefore, in the previous 2011 AIRTUM monograph we already defined a cancer-site adjustment based on the use of weights derived from the cancer site distribution of the cases diagnosed in 2000-2004.¹ The distribution of cases is different depending on gender and the inclusion of bladder cancer in the all-site cases. Therefore, 4 categories of weights were defined, each of them applying to the specific all-site cancer groups, males or females, with or without bladder cancer. For the sake of comparability with previous results, we used the same case-mix distribution in this monograph (Table 5). For comparisons, age-adjustment using ICSS weights was also carried out. We first computed the age-specific survival adjusted for case-mix, then the case-mix and age-standardized survival as weighted average of the age-specific case-mix-standardized survivals.

QUALITY

INTRODUCTION

Most cancer registries contributing to this monograph have already published their incidence data in international reports, showing an overall good quality of data.³⁹ Since 2007, AIRTUM has formalized a set of rules concerning the registration criteria that each Italian cancer registry should adopt;⁴⁰ these rules incorporate well-established national and international guidelines and standards.⁴¹⁻⁴² Nevertheless, a series of quality checks were planned to ensure systematic verification of the cancer registration and follow-up procedures adopted by each cancer registry.

There are two levels of control in AIRTUM's centralized da-

Gli intervalli di confidenza sono stati calcolati dopo trasformazione log-log. Pertanto il loro valore è sempre compreso tra 0 e 100%.

La probabilità reale di morte e la speranza di vita dei casi di tumore sono state stimate mediante l'applicazione di modelli. Le formule applicate e più dettagliate descrizioni dei metodi sono riportate negli articoli di Lambert e coll.²³ e di Andersson e coll.³⁰

AGGIUSTAMENTO PER LA DISTRIBUZIONE DELLE SEDI

La sopravvivenza complessiva per tutti i tumori, qui presentata in due forme, come aggregazione di tutte le sedi ad esclusione dei carcinomi cutanei e di tutte le sedi ad esclusione dei tumori della vescica e dei carcinomi cutanei, è solitamente poco considerata dallo specialista in quanto influenzata dalla distribuzione eterogenea delle sedi neoplastiche al suo interno. Per consentire confronti tra popolazioni o periodi temporali diversi è quindi essenziale calcolare delle stime aggiustate per case-mix in modo da eliminare l'effetto confondente che può insorgere se in una popolazione l'incidenza di un cancro letale fosse più alta che in un'altra.³⁸

Per questo motivo già nella monografia AIRTUM 2011 è stato definito un aggiustamento per sede neoplastica basato sulla definizione di pesi ricavati dalla distribuzione della casistica 2000-2004.¹ La distribuzione dei casi è diversa a seconda del genere e della possibilità di includere o meno i tumori vescicali nella casistica di tutti i tumori. Sono state perciò definite 4 categorie di pesi, ciascuna di esse si applica alle corrispondenti casistiche di tutti i tumori maschi e tutti i tumori femmine, con o senza l'inclusione dei tumori della vescica. Tale distribuzione di pesi è stata utilizzata anche nella presente monografia per rendere possibili confronti con i risultati già pubblicati (Tabella 5). Per i confronti si deve considerare anche la differente distribuzione per età dei casi. L'aggiustamento per età è stato effettuato utilizzando i già menzionati pesi ICSS. Si è proceduto calcolando la sopravvivenza età-specifica standardizzata per case-mix e, quindi, la sopravvivenza standardizzata per età e case-mix come media pesata delle sopravvivenze età-specifiche standardizzate per case-mix.

QUALITÀ

INTRODUZIONE

La maggior parte dei Registri Tumori inclusi nella presente monografia ha già pubblicato i propri dati di incidenza in ambito internazionale, mostrando complessivamente un buon livello qualitativo.³⁹ Dal 2007 l'AIRTUM ha formalizzato l'insieme delle regole relative ai criteri di registrazione che ogni Registro Tumori italiano deve adottare;⁴⁰ queste riprendono e integrano regole e standard nazionali ed inter-

tabase. The first, which each registry must address before sending data, consists in performing data checks according to the IARCrgTools software produced by the IARC and verifying the absence of errors and confirming or correcting warnings.⁴³ At the second level, a specific software provided by AIRTUM, CheckAIRTUM (accessible only for members at <http://www.registri-tumori.it/cms/it/node/372>), is used to compare single registry data with a gold standard. CheckAIRTUM performs 1,431 checks, ranging from mortality/incidence ratio to the proportion of undefined cancer sites. Other specific checks are also performed, such as a number of checks on data consistency and completeness according to the AIRTUM accreditation procedure.

From the point of view of cancer registration methods, the most relevant problem concerns urinary bladder tumours, especially the coding of in situ and uncertain behaviour tumours. Follow-up criteria are essentially homogeneous among Italian cancer registries and call for use of health care databases and death files, with active case finding for all patients lost to follow-up in the municipality archives.⁴⁴ Unfortunately, certain issues, such as migration for health care, quality of health services, and territorial extension, may affect the accuracy of data and the completeness of follow-up, leading to differences between cancer registries.

The overall assessment of both registry and area specific quali-

	MALES		FEMALES	
	ALL BUT SKIN	ALL BUT SKIN AND BLADDER	ALL BUT SKIN	ALL BUT SKIN AND BLADDER
Head and neck	4.1	4.7	-	-
Stomach	5.2	5.8	4.5	4.6
Colon-rectum	13	14.5	13.3	13.8
Liver	4.1	4.5		2.3
Pancreas	2.6	2.9	3.3	3.4
Lung	15.9	17.8	5.5	5.7
Skin melanoma	2.1	2.3	2.6	2.7
Breast			29.8	30.7
Corpus uteri			4.7	4.8
Ovary			3.4	3.5
Prostate	19.5	21.7		
Kidney	3.1	3.5		
Bladder	10.3	-	3	-
Thyroid			3.4	3.5
NHL/CLL	4.2	4.7	4.5	4.6
Myeloma	-	1.4		
Other	15.9	16.2	22	20.4
TOTAL	100	100	100	100

Table 5. Weights used in case-mix adjustment for all cancers but non-melanoma skin cancer and all cancers but non-melanoma skin and bladder cancer.

nazionali oramai consolidati.^{41,42} Tuttavia una serie di controlli sono stati pianificati per consentire una verifica ancora più sistematica dei criteri di registrazione e follow-up adottati dai diversi Registri Tumori. I dati di incidenza destinati alla banca dati sono sottoposti al protocollo operativo che impone due ordini di controllo. Il primo, precedente l'invio dei dati, è a opera del singolo Registro che è tenuto ad effettuare i controlli previsti dal programma IARCcrgTools prodotto da IARC, verificando l'assenza di errori e certificando che altri avvisi segnalati siano stati verificati e confermati.⁴³ Il secondo avviene a livello della banca dati che provvede a eseguire nuovamente i controlli previsti da IARCcrgTools. Vengono inoltre condotte le verifiche previste da uno specifico software prodotto dall'AIRTUM, CheckAIRTUM (accessibile solo per i soci al link <http://www.registri-tumori.it/cms/it/node/372>), che controlla eventuali difformità dei dati aggregati rispetto a un dato atteso sulla base di un gold standard rappresentato dalla casistica della banca dati, eventualmente corretto per area geografica. Vengono effettuati complessivamente 1.431 controlli che vanno dal rapporto mortalità/incidenza alla proporzione delle sedi non definite. Vengono infine effettuati controlli di congruenza e completezza delle variabili presenti nel tracciato record. I dati di ogni Registro sono quindi stati sottoposti ad alcune verifiche di qualità previste per la procedura di accreditamento all'AIRTUM.

Dal punto di vista delle tecniche di registrazione va ribadito che le difformità più rilevanti riguardano la registrazione dei tumori vescicali, specie nella valutazione dei tumori in situ e incerti. La modalità di effettuazione del follow-up è invece sostanzialmente omogenea tra i Registri Tumori italiani essendo effettuata tramite le basi dati sanitarie disponibili e le schede di decesso, con ricerca attiva dei casi non rintracciabili presso le anagrafi comunali.⁴⁴ Fattori come la migrazione sanitaria, l'informatizzazione di fonti sanitarie o anagrafiche, la qualità dell'offerta sanitaria, nonché l'estensione del territorio, possono tuttavia influenzare l'accuratezza del dato registrato nonché la completezza del follow-up, producendo alcune differenze tra Registri Tumori. La valutazione complessiva degli indicatori, per Registro e per area geografica, ha giustificato la decisione di includere tutti i Registri Tumori presenti nella banca dati AIRTUM nell'analisi di sopravvivenza di coorte 2005-2009.

INDICATORI DI QUALITÀ

DCO e conferme microscopiche

Un tradizionale indicatore di accuratezza e completezza della registrazione è la percentuale di casi individuati solo mediante il certificato di morte (DCO). I DCO possono in parte sottendere un fenomeno di perdita sistematica di casi (in genere a cattiva prognosi, che decedono prima di poter gene-

ty indicators justified the decision to include all Italian cancer registries in the AIRTUM database for at least the cohort survival analysis for the years 2005-2009.

QUALITY INDICATORS

DCO and microscopic verifications

A common indicator for cancer registration accuracy and completeness is the proportion of cases known by death certificate only (DCO). The proportion of DCO cases may indicate some systematic loss of cases (in general those with a bad prognosis, which cause death before they can generate other information in the system) and it may lead to overestimate survival, since DCO cases are not included in the survival analysis.

A good indicator of the quality of the documentation available to the registry is the proportion of microscopic verifications (MV), which should be high. Table 8 shows DCO and MV percentages by site and geographic area.

Both the percentage of DCO and microscopically verified cases are within an overall threshold of acceptability. In particular, with the exception of a number of sites which by definition group together ill-defined tumours, there are no DCO percentage values that deserve special attention. For some sites, such as liver and biliary tract, pancreas, brain, and eye, the proportion of microscopic verifications is lower, since clinical diagnostic practice is oriented towards other non-invasive techniques in the absence of surgery. Thus, the table must be read comparing the geographic areas by specific cancer site.

Other checks

Table 9 reports the same indicators by cancer registry for all sites except skin cancer, for the period 2005-2009. The percentage of cases lost to follow-up before 5 years ranges from 0% to 3.4% (overall 0.9%). The percentage of ill-defined sites varies from 1.2% to 3.2% (overall 2.2%). Reported mortality/incidence (MI) ratio ranges from 46.8% to 56.4%.

Other indicators were also calculated, such as the percentage of deaths within one year for cancers with good prognosis (breast, thyroid, Hodgkin lymphoma, melanoma, corpus uteri) and the percentage of patients alive after more than 5 years from diagnosis for cancers with poor prognosis (oesophagus, liver, biliary tract, pancreas, mesothelioma). The values of both these indicators were adequately small and homogeneous.

continua a pagina 225 ►

	DCO					MV				
	N-W	N-E	CENTRE	SOUTH	POOL	N-W	N-E	CENTRE	SOUTH	POOL
Lip	0.0	0.3	0.0	0.6	0.3	96.9	98.9	98.2	96.4	97.6
Tongue	0.5	0.3	0.0	0.9	0.5	94.9	97.7	93.1	93.1	95.3
Mouth	0.4	0.5	0.7	1.2	0.6	95.6	97.8	91.8	93.9	95.7
Salivary glands	0.6	1.1	1.7	0.7	0.9	94.2	93.6	89.0	90.1	92.5
Oropharynx	0.3	0.4	0.0	1.2	0.5	96.0	97.3	93.6	90.1	95.4
Nasopharynx	0.2	0.3	0.0	0.2	0.2	92.3	94.1	91.2	93.0	92.9
Hypopharynx	0.3	0.4	1.4	0.4	0.4	95.4	95.2	97.2	93.3	95.1
Pharynx NOS	1.1	1.0	3.4	8.9	3.0	87.7	96.0	72.4	75.8	87.2
Oesophagus	1.0	0.5	2.7	2.1	1.1	87.0	89.3	84.4	80.1	86.6
Stomach	1.5	1.1	1.3	3.0	1.6	90.4	92.3	89.9	87.4	90.3
Small intestine	0.6	0.6	0.4	2.1	0.9	91.0	93.8	92.0	86.1	90.9
Colon	0.8	0.5	0.8	1.6	0.9	93.6	94.8	93.4	90.6	93.3
Rectum	0.5	0.2	0.5	0.5	0.4	94.9	95.5	94.3	93.3	94.6
Liver	2.8	1.8	2.5	5.0	3.1	42.6	39.9	51.3	29.0	38.6
Biliary tract	1.8	0.9	1.8	2.5	1.8	60.1	59.0	59.0	54.4	57.9
Pancreas	2.8	1.4	2.6	3.9	2.6	48.2	46.0	44.0	41.2	45.6
Nasal Cavity	0.4	0.3	0.9	0.8	0.5	93.9	97.5	89.7	90.1	93.8
Larynx	0.6	0.5	1.1	1.6	0.9	95.1	97.5	93.3	93.5	95.2
Lung	1.6	1.0	1.7	2.7	1.7	71.5	75.2	76.7	70.6	72.8
Other thoracic	3.8	2.5	2.5	4.4	3.6	57.3	65.5	66.4	59.2	60.4
Bone	1.6	2.2	2.2	4.4	2.6	85.0	88.8	85.8	75.8	83.4
Skin melanoma	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	99.0	99.5	97.0	98.1	98.8
Mesothelioma	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	95.7	88.3	94.4	99.5	94.3
Kaposi sarcoma	0.0	0.7	0.0	0.4	0.3	94.8	96.8	94.2	93.3	94.6
Soft tissue	0.6	0.3	0.5	0.5	0.5	93.8	95.6	89.2	93.3	93.8
Breast	0.6	0.4	0.4	1.1	0.6	95.8	98.0	96.9	94.3	96.2
Cervix uteri	0.3	0.3	0.2	0.1	0.2	95.8	98.5	95.7	95.6	96.4
Corpus uteri	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2	96.4	97.7	95.8	96.0	96.6
Uterus NOS	14.5	5.9	16.4	14.9	11.4	53.7	79.9	44.3	48.6	61.6
Ovary	1.4	0.6	0.9	2.1	1.3	86.2	88.1	84.7	81.9	85.4
Other females organs	1.7	2.0	1.5	1.2	1.7	89.4	88.8	89.8	89.6	89.3
Penis	0.0	0.0	0.0	0.3	0.1	96.5	98.9	100.0	94.7	96.8
Prostate	0.7	0.6	0.8	2.0	0.9	92.5	94.2	92.7	88.9	92.3
Testis	0.1	0.0	0.3	0.1	0.1	95.0	98.2	91.4	93.1	95.0
Other male organs	2.1	0.0	0.0	2.1	1.3	80.2	92.8	92.3	91.5	87.1
Kidney etc.	0.8	0.4	1.1	1.2	0.8	84.1	84.0	86.3	81.3	83.8
Urinary bladder	0.5	0.3	0.4	0.8	0.5	94.2	95.7	89.7	92.1	93.6
Eye, non melanoma	2.5	4.8	3.7	3.8	3.6	36.1	51.0	44.4	32.6	39.5
Brain and CNS	1.9	0.8	1.6	3.9	2.1	64.3	59.5	58.7	55.3	59.8
Thyroid	0.2	0.1	0.0	0.2	0.1	96.1	98.5	94.6	93.8	95.9
Other endocrine	3.2	4.3	0.0	3.2	3.3	71.1	73.7	70.6	69.4	71.2
Hodgkin lymphoma	0.0	0.1	0.2	0.1	0.1	99.1	99.0	91.5	99.1	98.4
Non-Hodgkin lymphoma	0.3	0.2	0.4	0.6	0.4	97.6	95.9	91.2	95.5	96.0
Myeloma	0.8	0.7	1.1	1.5	1.0	89.5	92.0	80.6	86.1	88.5
ALL	0.5	0.3	3.5	0.0	0.5	98.4	96.4	75.3	99.7	96.5
CLL	0.6	0.7	2.0	0.1	0.6	92.6	96.2	78.8	98.5	94.1
AML	0.2	0.4	1.3	0.5	0.4	96.5	96.0	79.6	98.6	95.4
CML	0.2	0.9	1.0	0.4	0.5	95.6	96.3	88.1	99.1	96.3
Other CMPD and MDS	0.7	1.3	1.8	0.2	0.8	90.5	95.3	72.5	97.2	92.1
Leukaemia NOS	6.3	5.6	5.2	11.9	8.0	81.9	76.5	56.1	52.8	67.1
Miscellaneous	2.0	7.2	7.1	16.3	7.1	39.9	83.3	55.6	53.7	52.0
Ill defined/metastases	7.7	5.0	7.9	9.7	7.3	44.4	53.1	42.0	40.0	46.1
Eye, melanoma	0.0	0.0	0.0	0.6	0.1	71.5	57.0	83.0	65.2	66.1
All but skin, non melanoma	1.1	0.7	1.1	1.9	1.2	85.8	87.5	85.7	82.8	85.6

Table 6. Percentage of DCO and microscopically verified cases (MV) for cases diagnosed from 2005 through 2009 for the North-East (N-E), North-West (N-W), Centre, South of Italy, and pool of AIRTUM cancer registries.

	REGISTRY	RECORDS (N)	DCO (%)	MV (%)	M/I (%)	LOST <5 YEARS (%)	ILL DEFINED (%)	DEAD <1 YEAR (%)	ALIVE > 5 YEARS (%)
1	Bergamo	19,677	1.0	86.9	50.5	0.4	1.9	6.3	10.7
2	Biella-Vercelli	11,156	1.4	85.3	54.2	1.0	2.3	7.9	5.7
3	Brescia	26,894	1.5	75.1	51.9	0.4	2.4	5.6	9.7
4	Como	17,611	1.0	88.2	51.4	0.6	2.0	5.9	6.2
5	Cremona	12,393	0.9	84.8	54.8	0.2	1.9	6.4	8.0
6	Genova	34,044	1.2	84.7	56.0	0.0	2.3	6.1	4.3
7	Lodi	7,272	0.8	83.7	54.4	0.7	1.9	6.9	9.3
8	Mantova	13,366	1.3	87.9	52.3	0.5	1.6	5.0	5.1
9	Milano	46,888	1.1	87.7	50.5	2.3	1.9	6.1	9.3
10	Milano 1	27,115	0.9	90.0	46.8	0.2	1.3	5.0	12.2
11	Monza e Brianza	15,371	1.1	86.7	47.4	0.7	1.8	5.5	6.4
12	Pavia	18,663	0.8	82.1	56.4	1.0	2.4	6.9	8.6
13	Piacenza	8,591	1.1	84.5	52.8	2.7	2.6	5.0	7.2
14	Sondrio	5,660	0.3	85.5	55.2	0.4	2.7	5.8	7.9
15	Torino	31,185	1.3	88.8	51.7	1.8	1.8	5.9	8.3
16	Varese	26,502	0.8	87.7	51.2	0.6	2.3	6.2	7.5
17	Alto Adige	13,355	1.0	90.7	50.0	0.0	2.0	5.7	6.7
18	Ferrara	15,393	0.9	85.9	54.4	0.8	2.2	5.8	5.5
19	Friuli Venezia Giulia	44,395	0.6	88.8	53.6	0.4	2.9	6.4	4.7
20	Modena	23,165	0.3	90.4	48.2	1.4	2.2	4.2	5.5
21	Parma	15,814	0.3	89.2	54.6	1.2	2.2	5.3	8.4
22	Reggio Emilia	15,890	0.3	87.7	51.1	0.9	2.1	5.2	5.6
23	Romagna	43,924	1.1	86.9	50.8	0.1	2.3	5.1	5.1
24	Trento	13,517	0.8	88.8	53.7	0.7	3.2	7.0	7.2
25	Veneto	73,920	0.9	87.3	51.0	0.4	2.3	5.4	7.5
26	Firenze Prato	31,989	0.9	82.5	51.9	1.4	2.4	5.1	7.2
27	Latina	13,493	1.3	82.3	51.3	3.2	2.3	4.0	7.3
28	Umbria	28,887	1.3	90.8	54.4	0.3	1.2	6.0	6.5
29	Barletta	7,175	1.5	83.4	51.8	0.9	1.9	5.7	6.7
30	Brindisi	6,038	1.9	84.3	52.8	2.0	1.7	5.5	5.8
31	Catania-Messina-Enna	45,218	1.4	82.8	51.8	1.8	2.1	5.2	4.8
32	Catanzaro	7,677	1.0	84.3	51.2	0.6	2.3	5.6	7.3
33	Lecce	16,845	2.1	83.3	54.5	1.8	1.4	5.4	7.2
34	Napoli	17,357	1.1	85.2	53.9	1.1	2.2	4.5	10.4
35	Nuoro	5,597	1.1	83.5	53.5	0.0	1.4	5.4	7.4
36	Palermo	28,646	2.7	80.5	54.9	0.2	2.3	5.7	8.7
37	Ragusa-Caltanissetta	10,939	2.1	82.2	54.6	0.4	2.5	5.4	6.0
38	Salerno	23,864	2.5	80.7	51.3	3.4	2.0	6.4	6.8
39	Sassari	12,118	2.8	85.2	54.5	0.0	2.6	6.8	6.5
40	Siracusa	9,074	2.3	81.6	55.3	2.1	2.2	6.4	8.0
41	Taranto	11,959	1.7	86.1	51.8	2.0	2.6	4.6	7.0
42	Trapani	9,559	1.1	82.6	56.1	0.2	2.9	6.6	4.8
	TOTAL	868,196	1.2	85.8	52.2	0.9	2.2	5.7	7.3

Table 7. Quality indexes by cancer registry for cases diagnosed from 2005 through 2009.

► continua da pagina 222

rare altre informazioni all'interno del sistema), che può plausibilmente portare a una sovrastima della sopravvivenza in quanto la casistica DCO viene esclusa dall'analisi.

Un buon indicatore della qualità della documentazione a disposizione dei Registri è invece dato dalla proporzione di verifiche microscopiche (MV) che è bene mostri valori elevati. In Tabella 8 sono elencate le percentuali di casi DCO e MV per sede e ripartizione geografica.

Si osserva come sia le percentuali di casi DCO sia le percentuali di casi con verifica microscopica si mantengono per la totalità dei casi all'interno di una soglia complessiva d'accettabilità, essendo per i DCO ben al di sotto del 5% (minimo 0,7% per il Centro Italia, massimo 1,9% per il Sud Italia) e per le verifiche microscopiche superiore all'80% (minimo 82,8% per il Sud Italia, massimo 87,5 per il Nord-Est). In particolare, ad esclusione di alcune sedi che raccolgono per definizione neoplasie mal definite, non si osservano valori della proporzione di casi DCO degni di particolare attenzione. Per alcune sedi quali fegato e vie biliari, pancreas, encefalo e occhio, la proporzione di verifiche microscopiche è più bassa (generalmente inferiore al 60%) poiché in assenza d'intervento chirurgico la pratica clinica diagnostica si è orientata verso altre tecniche non invasive. In generale, quindi, la tabella dovrà essere letta confrontando le ripartizioni geografiche per sede specifica del tumore.

Altri controlli

In Tabella 9 vengono mostrati gli stessi indicatori per ciascuno dei 42 Registri Tumori, riferiti al totale delle sedi a esclusione dei carcinomi della cute nel periodo 2005-2009. La percentuale di casi persi al follow-up prima di 5 anni varia da 0% al 3,4% (valore globale 0,9%). La percentuale di casi in sede mal definita è compresa tra 1,2% e 3,2% (globale 2,2%) e il valore del rapporto mortalità/incidenza (M/I) è compreso tra 46,8% e 56,4% (globale 52,2%). Sono inoltre stati calcolati indicatori quali la percentuale di decessi entro l'anno per diagnosi a buona prognosi (mammella, tiroide, linfoma di Hodgkin, melanoma, corpo uterino) e la percentuale dei sopravvissuti oltre 5 anni dalla diagnosi per i tumori a cattiva prognosi (esofago, fegato, vie biliari, pancreas, mesotelioma). Entrambi questi indicatori sono risultati adeguatamente contenuti e omogenei.

BIBLIOGRAFIA/ REFERENCES

1. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2011: Survival of cancer patients in Italy. *Epidemiol Prev* 2011;35(5-6 Suppl 3):1-200.
2. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratman K, Sobin L, Parkin DM, Whelan S, (eds). International classification of disease for Oncology. Third Edition, World Health Organization, Geneva 2000.
3. Brenner H, Hakulinen T. Patients with previous cancer should not be excluded in international comparative cancer survival studies. *Int J Cancer* 2007;121:2274-78.
4. Rosso S, De Angelis R, Ciccolallo L, et al. Multiple tumours in survival estimates. *Eur J Cancer* 2009;45:1080-94.
5. Patriarca S, Gafà L, Ferretti S, et al. Coding criteria of bladder cancer: effects on estimating survival. *Epidemiol Prev* 2001;25(3 Suppl):42-7.
6. Mariotto AB, Noone AM, Howlander NH, Cho H, Keel GE, Garshell J, Woloshin S, and Schwartz LM. Cancer Survival: An Overview of Measures, Uses, and Interpretation. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2014; 2014(49):145-86.
7. Tsiatis A. *Competing Risks*. 2nd ed. Wiley. P. Armitage and T. Colton, 2005. Pp. 1025-35.
8. Perme MP, Stare J, Estève J. On estimation in relative survival. *Biometrics* 2012;68(1):113-20.
9. Dickman PW, Coviello E. Estimating and modelling relative survival. *The Stata Journal* 2015;15:186-215.
10. Corazziari I, Quinn M, Capocaccia R. Standard cancer patient population for age standardising survival ratios. *Eur J Cancer* 2004;40(15):2307-16.
11. Ederer F, Heise H. Instructions to IBM 650 programmers in processing survival computations. Methodological note No. 10, End Results Evaluation Section, National Cancer Institute, Bethesda MD, 1959.
12. Danieli C., L. Remontet, N. Bossard, L. Roche, and A. Belot. Estimating net survival: the importance of allowing for informative censoring. *Stat Med* 2012;31(8):775-786.
13. Seppä K, Hakulinen T, Pohrel A. Choosing the net survival method for cancer survival estimation. *Eur J Cancer*. 2015 Jun;51(9):1123-29.
14. Lambert PC, Dickman PW, Rutherford MJ. Comparison of different approaches to estimating age standardized net survival. *BMC Med Res Methodol*. 2015;15:64.
15. Dickman PW, Lambert PC, Coviello E, Rutherford MJ. Estimating net survival in population-based cancer studies. *Int J Cancer* 2013;133:519-21.
16. Quaresma M, Coleman MP, Rachet B. Funnel plots for population-based cancer survival: principles, methods and applications. *Stat Med* 2014; 33(6):1070-80.
17. Mohammed MA, Deeks JJ. In the context of performance monitoring, the caterpillar plot should be mothballed in favor of the funnel plot. *Ann Thorac Surg* 2008; 86(1):348
18. Spiegelhalter DJ. Funnel plots for comparing institutional performance. *Statistics in Medicine* 2005;24:1185-202.
19. Spiegelhalter DJ, Sherlaw-Johnson C, Bardsley M, Blunt I, Wood C, Grigg O. Statistical methods for healthcare regulation: rating, screening and surveillance. *J R Statist Soc A* 2012;175, Part 1, pp. 1-47.
20. Coviello V, Boggess M. Cumulative incidence estimation in the presence of competing risks. *The Stata Journal* 2004;4:103-12.
21. Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. *Stat Med* 2007; 26:2389-430.
22. Cronin KA, Feuer EJ. Cumulative cause-specific mortality for cancer patients in the presence of other causes: a crude analogue of relative survival. *Stat Med* 2000;19:1729-40.
23. Lambert PC, Dickman PW, Nelson CP, Royston P. Estimating the crude probability of death due to cancer and other causes using relative survival models. *Stat Med* 2010; 29: 885-95.
24. Royston P, Lambert PC. Flexible parametric survival analysis using Stata: Beyond Cox model. Stata Press, 2011.
25. Brenner, H., and O. Gefeller. An alternative approach to monitoring cancer patient survival. *Cancer* 1996;78:2004-10.
26. Brenner, H., and B. Rachet. Hybrid analysis for up-to-date long-term survival rates in cancer registries with delayed recording of incident cases. *Eur J Cancer* 2004;40(16):2494-501.
27. Talback M, Stenbeck M, Rosén M. Up-to-date long-term survival of cancer patients: an evaluation of period analysis on Swedish Cancer Registry data. *Eur J Cancer* 2004;40:1361-72.
28. Talback M, Dickman PW. Predicting the survival of cancer patients recently diagnosed in Sweden and an evaluation of predictions published in 2004. *Acta Oncol* 2012;51:17-27.
29. Skuladottir H, Olsen JH. Conditional survival of patients with the four major histologic subgroups of lung cancer in Denmark. *J Clin Oncol* 2003; 21(16):3035-40.

30. Andersson TML, Dickman PW, Eloranta S, Lambe M, Lambert PC. Estimating the loss in expectation of life due to cancer using flexible parametric survival models. *Statistics in Medicine* 2013;32:5286-300.
31. Istituto Nazionale di Statistica. Il futuro demografico del Paese: previsioni regionali della popolazione residente al 2065. <http://www.istat.it/it/archivio/48875>, 2011.
32. Andersson TM, Dickman PW, Eloranta S, Sjövall A, Lambe M5,6, Lambert PC. The loss in expectation of life after colon cancer: a population-based study. *BMC Cancer* 2015;15:412-21.
33. Baade PD, Youlten DR, Andersson TM-L, Youl PH, Kimlin MG, Aitken JF, Biggar RJ. Estimating the change in life expectancy after a diagnosis of cancer among the Australian population. *BMJ Open* 2015;5:e006740. doi:10.1136/bmjopen-2014-006740.
34. Capocaccia R, Gatta G, Dal Maso L. Life expectancy of colon, breast, and testicular cancer patients: an analysis of US_SEER population-based data. *Annals of Oncology* 2015; 26:1263-68.
35. Coviello E, Dickman PW, Seppä K, Pokhrel A. Estimating net survival using a life table approach. *The Stata Journal* 2015;15:173-18.
36. De Angelis R, Francisci S, Baili P, Marchesi F, Roazzi P, Belot A, Crocetti E, Pury P, Knijn A, Coleman M, Capocaccia R; EUROCARE Working Group. The EUROCARE-4 database on cancer survival in Europe: data standardisation, quality control and methods of statistical analysis. *Eur J Cancer* 2009;45(6):909-30.
37. Rossi S, Baili P, Capocaccia R, Caldora M, Carrani E, Minicozzi P, Pierannunzio D, Santaquilani M, Trama A, Allemani C, Belot A, Buzzoni C, Lorez M, De Angelis R; EUROCARE-5 Working Group. The EUROCARE-5 study on cancer survival in Europe 1999-2007: database, quality checks and statistical analysis methods. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2104-19.
38. Verdecchia A, Baili P, Quaglia A, Kunkler I, Ciampichini R, Berrino F, et al. Patient survival for all cancers combined as indicator of cancer control in Europe. *Eur J Public Health* 2008;18:527-32.
39. Bray F, Kohler B, Ferlay J. Data comparability and quality in: Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, Steliarova-Foucher E, Swaminathan R, Ferlay J (eds). *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X*. IARC Sci Publ. 2014;164:89-106.
40. Ferretti S, Giacomini A. Gruppo di Lavoro AIRTUM (eds). *Manuale di Tecniche di Registrazione dei Tumori*. Inferenze, Milano, 2007.
41. Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG (eds). *Cancer Registration Principles and Methods*. IARC Scientific Publication No 95, Lyon, 1991.
42. Tyczynski JE, Démaret E, Parkin DM. *Standards and Guidelines for Cancer Registration in Europe*. IARC Technical Publication No. 40, Lyon, 2003.
43. Ferlay J, Burkhard C, Whelan S, Parkin DM. *Check and conversion programs for cancer registries (IARC/IACR Tools for Cancer Registries)*. IARC Technical Report No. 42. Lyon, 2005.
44. Ferretti S, Federico M, Contiero P, Stracci F. Comparability issues of survival data. *Epidemiol Prev* 2001; 25(3 Suppl):37-41.

