

# Screening spontaneo e screening organizzato

Nereo Segnan

CPO Piemonte (Centro di Riferimento  
per l'Epidemiologia e la Prevenzione  
Oncologica in Piemonte) ed Ospedale  
S. Giovanni Battista - Torino (ITALY)

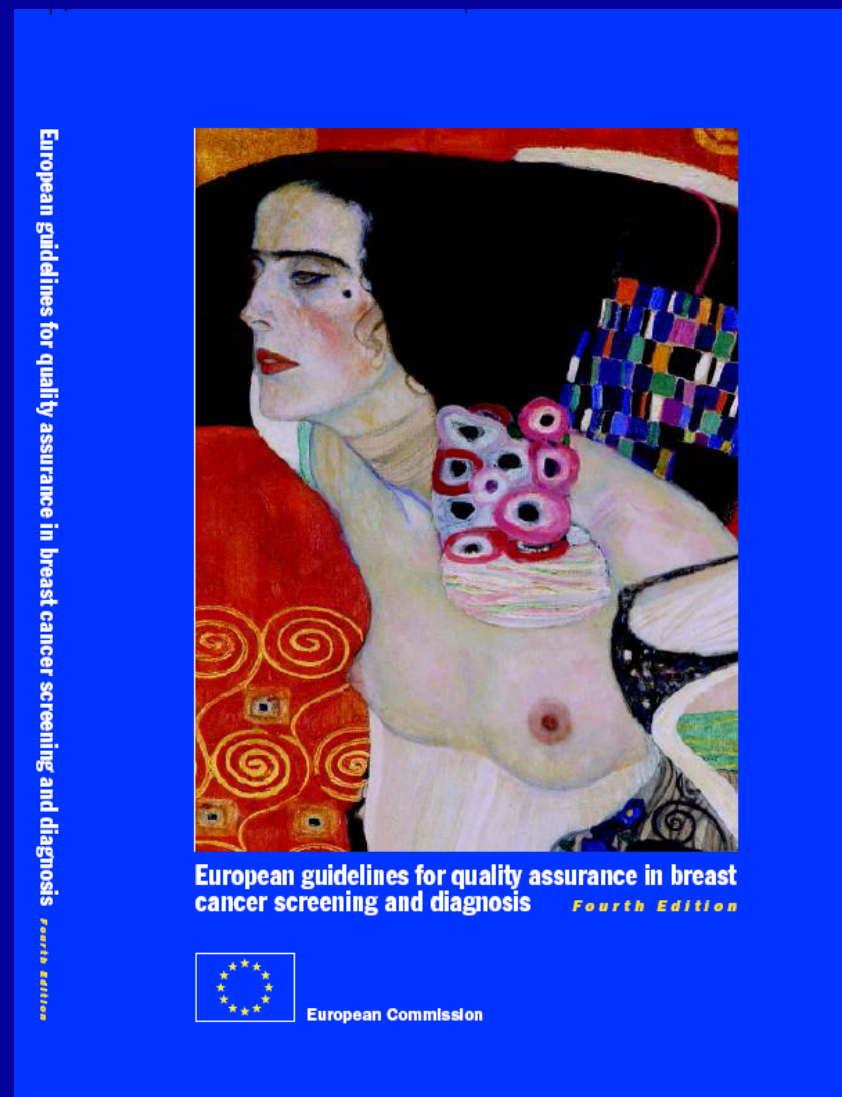
# Quadro normativo

Linee guida europee, Linee guida italiane,  
Legislazione italiana:

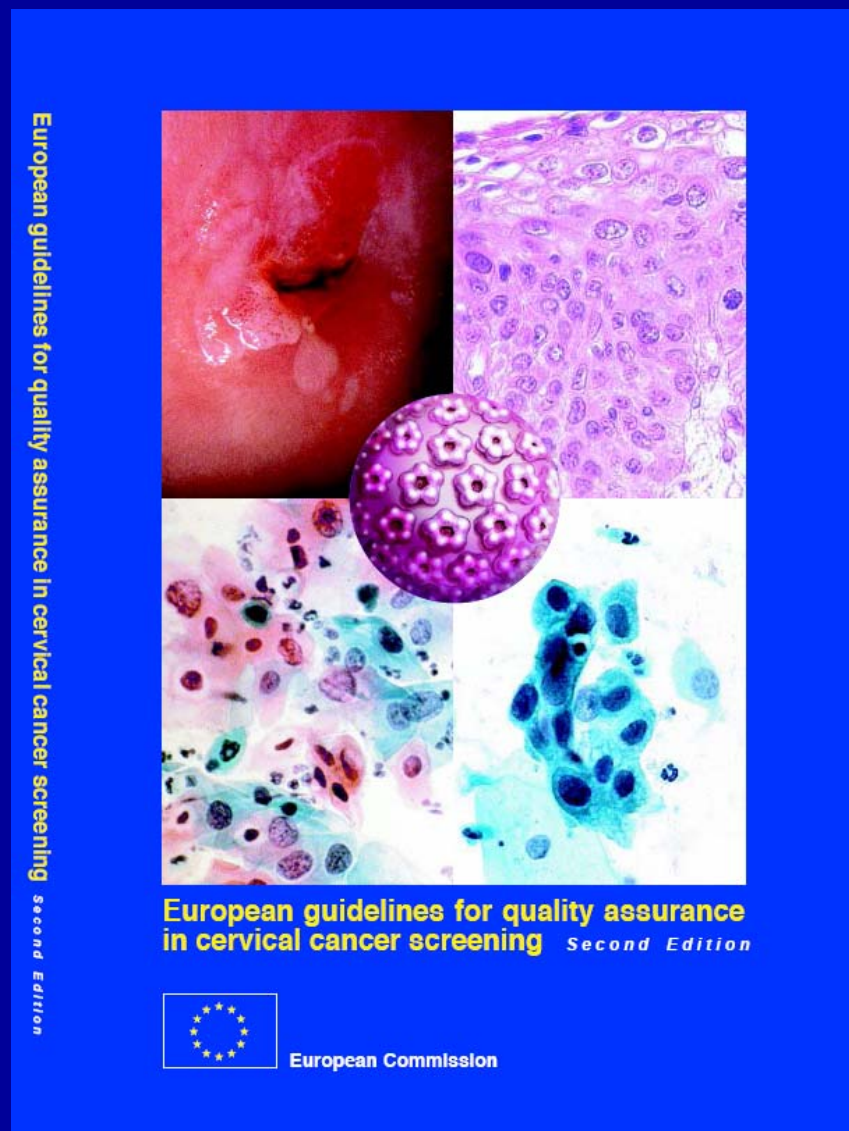


- Raccomandano implementazione di programmi di screening basati su invito attivo della popolazione.

# European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis



# European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening



---

# European Colorectal Cancer Screening Quality Assurance Guidelines

## Contributing experts and content outline

- **Editors:**

Patnick J (UK), Segnan N (IT), von Karsa, L (IARC)

- **Lead (chapter) authors:**

Halloran S (UK, 4), Malila N (FI, 2), Minoli G (IT, 10), Moss S (UK, 3), Quirke Ph (UK, 8), Rey J-F (FR, 6), Schmiegel W (DE, 9), Steele B (UK, 7), Valori R (UK, 5), Vogelar I (NL, 1)

- **Co-authors (chapter):**

Altenhofen L (DE, 5), Brenner H (3), Bretthauer M (NO, 6), Kuipers E (NL, 9, 10), Lambert R (IARC, 6-10), Launoy G (FR, 4), Minoli G (IT, 9), Rey J-F (FR, 7), Senore C (IT, 2), Risio M (IT, 8), von Karsa L (IARC, 1), Zappa M (IT, 4)

- **Contributors:**

Ancelle-Park R (FR), Atkin W (UK), Kewenter J (SE), Regula J (PL), Rodrigues V (PT), Törnberg S (SE), Tulassay Z (HU), Villain P (UK), Zakotnik J (SI)

- **Reviewers:**

Faivre J (FR), Hoff G (NO), Levin B (USA), Ransohoff D (USA), Saito (JP), Winawer S (USA), Young G (AU), Zakelj M (SI),

- **Literature group:**

Minozzi S (IT), Watson J (UK), Segnan N (IT), Senore C (IT), Armaroli P (IT), Green J (IT), Patnick J (UK), Lambert R (IARC), von Karsa L (IARC)



# LA CONDANNA IN UN PROCESSO

LA SENTENZA	LA VERITÀ	

# LA CONDANNA IN UN PROCESSO

LA SENTENZA	LA VERITÀ	
	colpevole	innocente

# LA CONDANNA IN UN PROCESSO

LA SENTENZA	LA VERITÀ	
	colpevole	innocente
colpevole		
innocente		



# LA CONDANNA IN UN PROCESSO

LA SENTENZA	LA VERITÀ	
	colpevole	innocente
colpevole	giusto	
		giusto

# LA CONDANNA IN UN PROCESSO

LA SENTENZA	LA VERITÀ	
	colpevole	innocente
colpevole		sbagliato
innocente	sbagliato	

# LA CONDANNA IN UN PROCESSO

LA SENTENZA	LA VERITÀ	
	colpevole	innocente
colpevole	giusto	sbagliato
innocente	sbagliato	giusto

# TEST DIAGNOSTICO

IL TEST	LA VERITÀ	
	Malato	Sano

# TEST DIAGNOSTICO

IL TEST	LA VERITÀ	
	malato	sano
positivo (malato)		
negativo (sano)		

# TEST DIAGNOSTICO

IL TEST	LA VERITÀ	
	malato	sano
positivo (malato)	vero positivo	
negativo (sano)		vero negativo

# TEST DIAGNOSTICO

IL TEST	LA VERITÀ	
	malato	sano
positivo (malato)		falso positivo
negativo (sano)	falso negativo	

# TEST DIAGNOSTICO

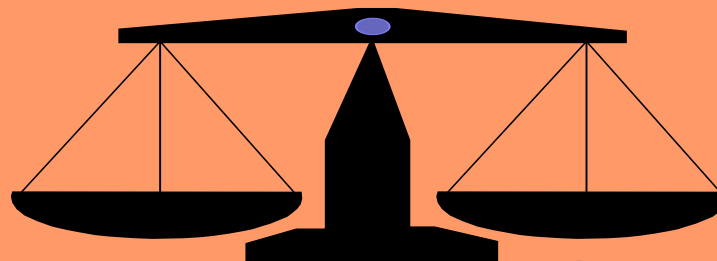
IL TEST	LA VERITÀ	
	malato	sano
positivo (malato)	vero positivo	falso positivo
negativo (sano)	falso negativo	vero negativo



# Possibili benefici e svantaggi di un programma di screening del carcinoma del collo dell'utero e delle lesioni preinvasive

## Benefici

- Prevenzione ca invasivo
- Ca invasivi in stadio iniziale
- Trattamenti conservativi
- Rassicurazione per test negativo
- Riduzione dei costi per terapia delle forme avanzate



## Svantaggi

- Clinicizzazione di "malattia" biologica
- Sovradiagnosi e sovratrattamento
- Falsa rassicurazione nei casi "falsi negativi"
- Induzione di ansia nei casi "falsi positivi"
- Interventi non necessari nei casi falsi positivi
- Fastidio e dolore per l'esame
- Incremento del rischio di aborto, stenosi nei casi trattati
- Costi del programma di screening

# Screening organizzato e opportunistico:

## Obiettivi

### Screening opportunistico:

- Ridurre la probabilità di morire di Ca
- Ridurre la probabilità di avere un Ca in fase avanzata
- Miglioramento qualità della vita

### Screening organizzato:

- Ridurre mortalità causa specifica
- Ridurre l'incidenza di Ca
- **Copertura della popolazione bersaglio**
- Miglioramento qualità della vita
- Equità di accesso

# Screening organizzato e opportunistico:

## Protocolli (1)

### Opportunistico:

**Professionista/ centro clinico  
che raccomandano l'esame**

**Intervallo: non sempre  
definito, range 12-18 mesi**

**Mix di sintomatiche e  
asintomatiche**

**Approccio individuale**

### Organizzato:

**Lettera d'invito a tutta la  
popolazione target**

**Intervallo: 36 mesi**

**Tutta la popolazione**

**Protocolli definiti**

# Screening organizzato e opportunistico:

## Protocolli (2)

### **Opportunistico:**

Ricerca di massima  
sensibilità: alto recall rate

Colposcopia per prelievo  
citologico eseguito dal  
ginecologo

Esami aggiuntivi di I° livello:  
HPV,colposcopia

II° livello: deciso da singoli  
Specialisti

### **Organizzato:**

Equilibrio fra sensibilità e  
specificità: basso recall rate

Prelievo eseguito da  
ostetrica

Solo Pap Test

II° livello: algoritmo  
standardizzato in base a  
classificazione citologica

# Screening organizzato e opportunistico:

## Monitoraggio

### Opportunistico:

Scarso o assente  
monitoraggio:  
VPP non ha senso in  
popolazione con prevalenza  
variabile;  
trattamento non monitorato;  
difficile recuperare cancro  
intervallo;  
No fail safe

### Organizzato:

Monitoraggio del VPP, delle  
procedure invasive e del  
trattamento, dei cancro  
intervallo, fail safe  
mechanism

# Prelievi Insoddisfacenti. Anno 2007

Standard Regionali

Accettabile < 5%

Ottimale < 3%

2007

2006

	Tecnico		Citolisi		Flogosi		Altro		Totale	Totale Vetrini	%
	n	%	n		n	%	n	%			
Dip 1 -Torino	592	1,7%	27	0,1%	149	0,4%	119	0,34%	887	34696	2,56%
Dip 2 - Moncalieri	487	3,8%	22	0,2%	209	1,6%	12	0,09%	730	12892	5,66%
Dip 3 - Rivoli	511	2,8%	259	1,4%	279	1,5%	299	1,62%	1348	18496	7,29%
Dip 4 - Ivrea	525	1,9%	10	0,0%	260	1,0%	41	0,15%	836	27189	3,07%
Dip 5 - Vercelli	180	1,6%	1	0,0%	11	0,1%	16	0,14%	208	11102	1,87%
Dip 6 - Novara	317	2,1%	28	0,2%	160	1,1%	2	0,01%	507	14866	3,41%
Dip 7 - Cuneo	126	0,6%	27	0,1%	0	0,0%	155	0,77%	308	20045	1,54%
Dip 8 - Asti	292	2,5%	3	0,0%	27	0,2%	0	0,00%	322	11722	2,75%
Dip 9 - Alessandria	236	1,8%	24	0,2%	1	0,0%	242	1,81%	503	13366	3,76%
<b>Piemonte</b>	3266	2,0%	401	0,2%	1096	0,7%	886	0,54%	5649	164374	3,44%

2,69%

7,00%

3,36%

3,05%

1,66%

2,31%

1,34%

2,98%

5,76%

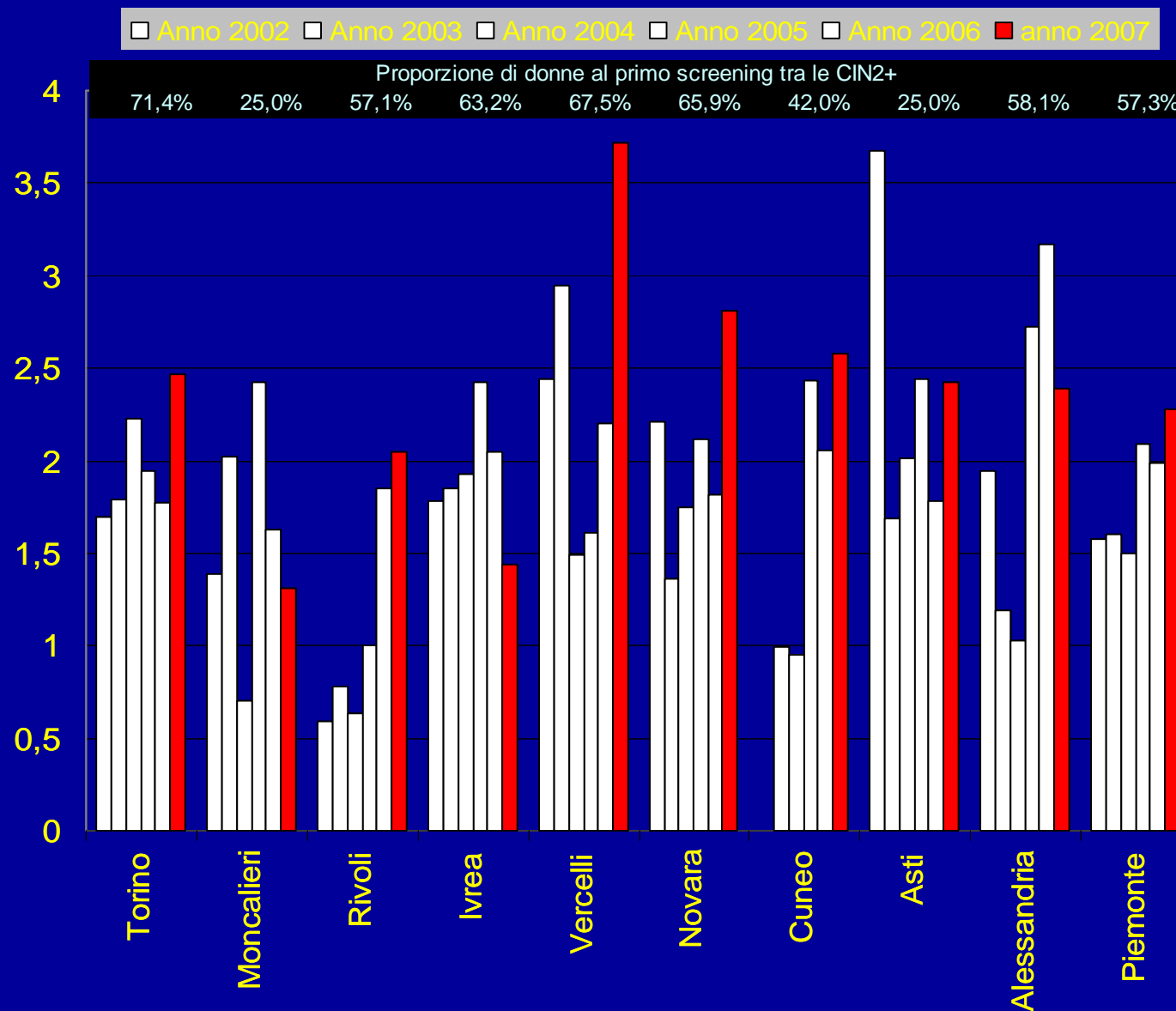
3,11%

# Inviti in colposcopia per diagnosi citologiche Anno 2007

	Ca INV	HSIL	LSIL	ASCUS AGUS	ALTRO	TOTALE	Aderenti	Recall Rate 2007	Recall Rate 2006
<b>Torino</b>	6	41	135	169	101	452	34059	1,3%	1,3%
<b>Moncalieri</b>	0	7	50	69	142	268	12190	2,2%	2,1%
<b>Rivoli</b>	4	18	63	350	178	613	17089	3,6%	2,7%
<b>Ivrea</b>	0	18	224	206	210	658	26375	2,5%	2,4%
<b>Vercelli</b>	1	21	101	108	70	301	10765	2,8%	2,6%
<b>Novara</b>	0	28	74	81	55	238	14609	1,6%	1,4%
<b>Cuneo</b>	1	36	83	142	23	285	19416	1,5%	1,5%
<b>Asti</b>	0	13	78	101	33	225	11554	1,9%	2,0%
<b>Alessandria</b>	0	19	27	101	0	147	12976	1,1%	2,5%
<b>Regione Piemonte</b>	12	201	835	1327	812	3187	159033	2,0%	1,9%

Standard Regionali: Accettabile:  $\leq 5\%$  -- Ottimale:  $\leq 3.5\%$

# Detection Rate CIN 2+ per Dipartimento. Anni 2002-2007





## Trattamento eseguito per casi con istologia positiva (CIN 3)

	2007		2006		2006	
CIN3	Piemonte		Piemonte		§ITALIA	
TIPO DI TRATTAMENTO (1)	n	%	n	%	n	%
Escissione con strumenti a radiofrequenze (ansa, ago, include conizzazione)	78	64.5%	92	68.7%	673	51.5%
Vaporizzazione Laser	12	9.9%	8	6.0%	15	1.1%
Conizzazione a lama fredda	10	8.3%	8	6.0%	232	17.8%
Escissione + vaporizzazione						
Crioterapia	1	0.8%				
Diatermocoagulazione					1	0.1%
Diatermia radicale					3	0.2%
Laser conizzazione	2	1.7%	3	2.2%	166	12.7%
Isterectomia	3	2.5%	3	2.2%	45	3.4%
LLETZ + Laser			1	0.7%	10	0.8%
Conizz bisturi+RD utero			1	0.7%	1	0.1%
Cono NAS				0.0%	6	0.5%
Chemio/radio					2	0.2%
Laser+ansa	3	2.5%	1	0.7%		
Non Trattata – raccomandazione non trattamento (3)			5	3.7%	8	0.6%
Non Trattata- raccomandazione a trattare da >=3 mesi (3)			2	1.5%	8	0.6%
Non Trattata-raccomandazione a trattare da <3 mesi (3)					11	0.8%
Trattamento effettuato ma ignoto (2)	8	6.6%	4	3.0%	41	3.1%
Trattamento ignoto (4)	4	3.3%	6	4.5%	85	6.5%
<b>Totale</b>	<b>121</b>	<b>100.0%</b>	<b>134</b>	<b>100.0%</b>	<b>1307</b>	<b>100.0%</b>

*§ I dati della Survey Nazionale sulla qualità del II Livello screening per il cervicocarcinoma (donne invitate nel 2006).*

*Volante R., Giubilato P., Ronco G, 7° Rapporto ONS*

## I Programmi di screening per i tumori nella Regione Piemonte



**Sapere ci fa sentire bene.**

PREVENZIONE S E R E N A

Programma di prevenzione dei tumori femminili.



**Ho ancora  
voglia di mettermi  
sotto esame.**

Par la prevenzione dei tumori intestinali

PREVENZIONE S E R E N A

Ernie Gambaretta: no profit per Regione Piemonte



# PREVENZIONE SERENA

**Programmi di screening su base di popolazione per i Tumori della mammella, della cervice uterina e del colon-retto**



**Piemonte: 4.300.000 abitanti**

# Negli SCREENING si passa dal concetto di

**Medicina clinica**

Cura sintomi



**Medicina  
preventiva**

NON cura sintomi

È evidente la frattura fra esperienza di  
malattia e malattia biologica

## **Specificità etica dello screening (Mc Keown, 1968)**

“cambia la relazione tra medico e paziente: non è il paziente che ricerca l'assistenza del medico, ma è il medico che ricerca chi ha bisogno della sua assistenza”

Il medico che si “lancia” in uno screening ha una responsabilità accresciuta verso i suoi “pazienti”: deve (Cochrane e Holland, 1971) disporre di PROVE CONCLUSIVE che lo screening può alterare il corso naturale della malattia in una proporzione significativa delle persone sottoposte

# Screening efficaci in oncologia

- Carcinoma mammario
- carcinoma della cervice uterina
- carcinoma coloretale

**Islanda**

-80%

1965

1982

**Svezia e Finlandia**

-50%

1965

1982

**Danimarca**

-25%

1965

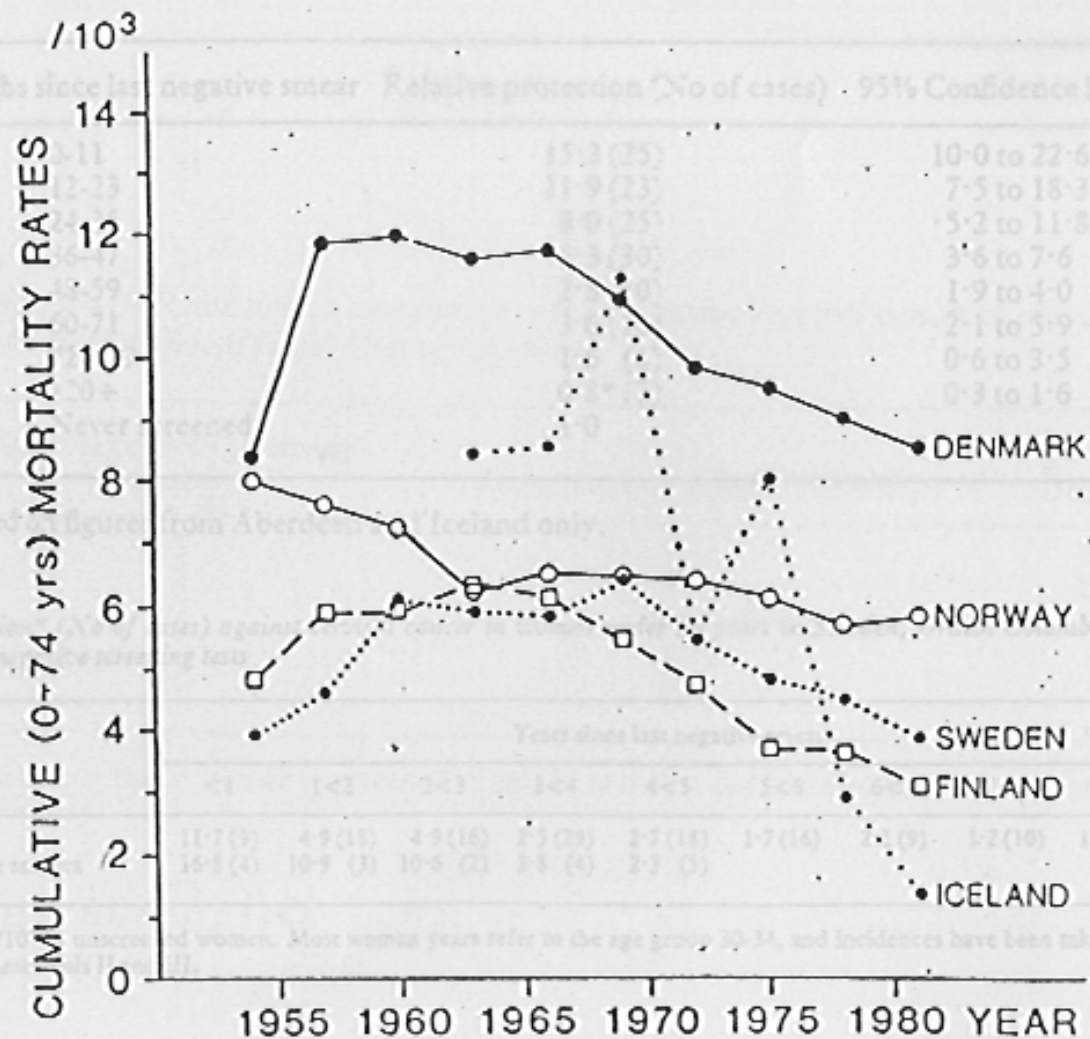
1982

**Norvegia**

-5%

1965

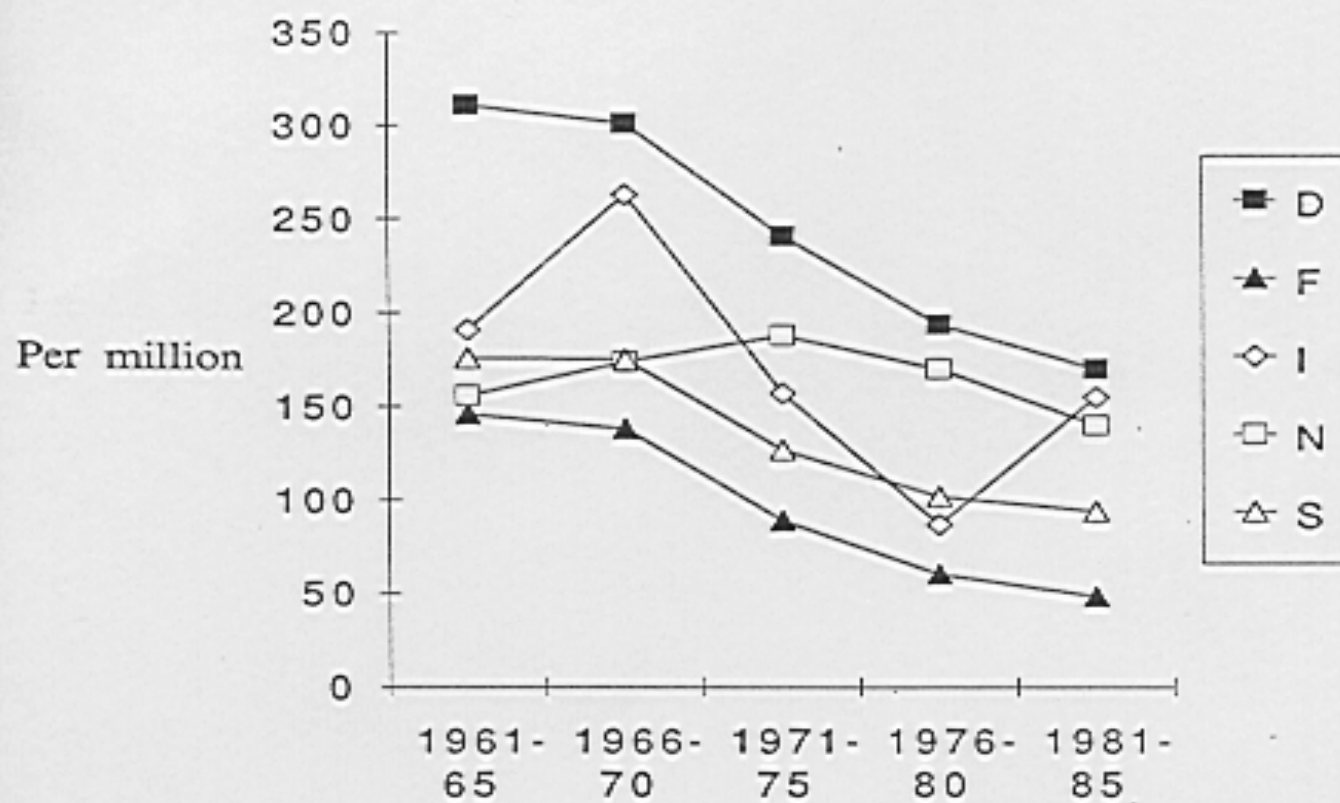
1982



WHO mortality data bank

Trends in triannual cumulative mortality rates (0-74 years of age) of cervical cancer in the Nordic countries, 1953-1982.





**Figure 1** Trends in the age-adjusted (world standard) incidence rates of invasive cervical cancer in 1961 to 1985 in Denmark (D), Finland (F), Iceland (I), Norway (N) and Sweden (S)

# Valutazione (IARC Handbook on Cervical Cancer Screening 20-27 Apr 2004)

- C'è evidenza sufficiente che lo screening con citologia convenzionale ha ridotto i tassi di incidenza e mortalità per il cancro cervicale
- C'è evidenza sufficiente che lo screening con citologia liquida può ridurre i tassi di incidenza e mortalità per il cancro cervicale
- C'è evidenza sufficiente che lo screening con citologia automatizzata può ridurre i tassi di incidenza e mortalità per il cancro cervicale
- **C'è evidenza sufficiente che il test per l'infezione da HPV come modalità primaria di screening può ridurre i tassi di incidenza e mortalità per il cancro cervicale**

# Raccomandazioni (IARC Handbook on Cervical Cancer Screening 20-27 Apr 2004)

- Modifiche delle modalità di screening devono essere introdotte in modo tale da facilitare una valutazione rigorosa dell'efficacia a lungo termine. Ciò si ottiene nel modo migliore incorporando la randomizzazione

▪

**La diagnosi precoce dei tumori  
e' vista con favore dalla  
popolazione e dai medici  
poiché l'idea che 'curare prima  
significhi curare meglio' e' non  
solo attraente ma  
intuitivamente convincente.**

*La diagnosi precoce tende ad individuare  
anche casi che non giungerebbero mai  
all'osservazione clinica.*

# Effetti dell'utilizzo di soglie di identificazione cliniche e microscopiche in tre cancro

	PREVALENZA	
	CLINICA	MICROSCOPICA
<b>MAMMELLA</b> (donne 40-50)	1%	39% (Nielsen et al.)
<b>PROSTATA</b> (uomini 60-70)	1%	46% (Montie et al.)
<b>TIROIDE</b> (adulti 50-70)	0.1%	100% (Harach et al.)

Black et al. NEJM 1993;328(17):1237-43

# RISCHIO DI PROGRESSIONE E DURATA DEL PERIODO DI SOGGIORNO DEL CIN3 FINO ALLA DIAGNOSI CLINICA DI CARCINOMA INVASIVO

Coorte nascita	% Progression	Sojourn time	
		In situ	Total
1939-1943	14.7	12.1	19.9
1934-1938	10.8	11.8	14.5
1929-1933	11.0	11.9	15.1
1924-1928	12.4	12.3	15.5
1919-1923	12.7	12.6	15.7
1914-1918	12.6	13.6	17.4
1909-1913	11.6	14.1	19.7
1904-1908	11.6	17.8	19.5
Mean (S.D.)	12.2 (1.3)	13.3	17.7

Sojourn times refer solely to those cases which progress

Ponten et al. 1996

N. Segnan CPO 2001

# Biologia e Morfologia

Non siamo in grado di predire  
quali lesioni progrediranno verso  
un cancro letale e quali  
rimarranno indolenti,  
asintomatiche



# Che cos'è il cancro?

Dizionario Medico

“un tumore cellulare il cui corso naturale è letale.”

# Che cos'è il cancro?

## Dizionario Medico

“un tumore cellulare il cui corso naturale è letale.”

*Siamo tutti d'accordo su tale definizione.*

## Definizione del patologo

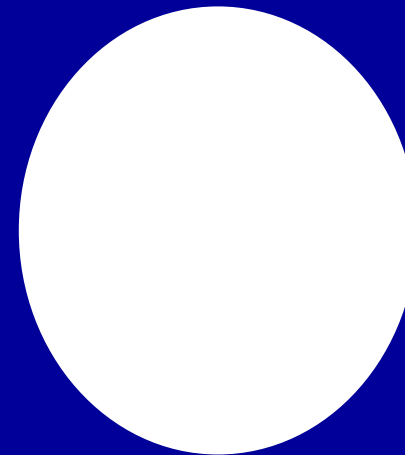
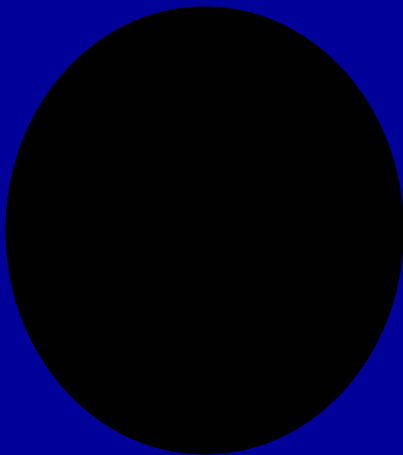
“un insieme di cellule di forme e dimensioni variabili, che sembra si dividano rapidamente.”

*C'è un certo disaccordo su questa definizione.*

# Che cos'è il cancro?

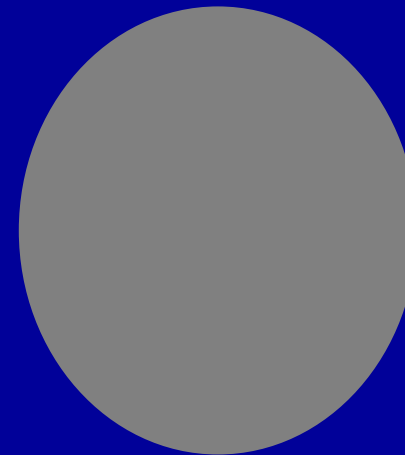
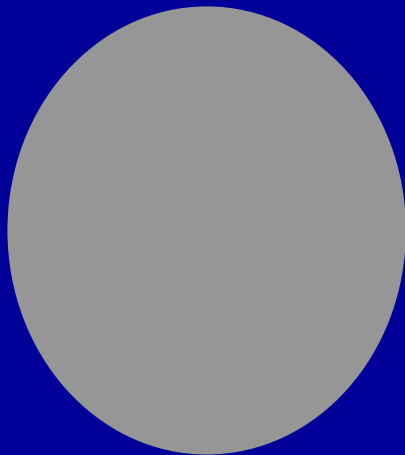
*I patologi non sono sempre d'accordo  
su chi ha il cancro.*

# Che cos'è il cancro?



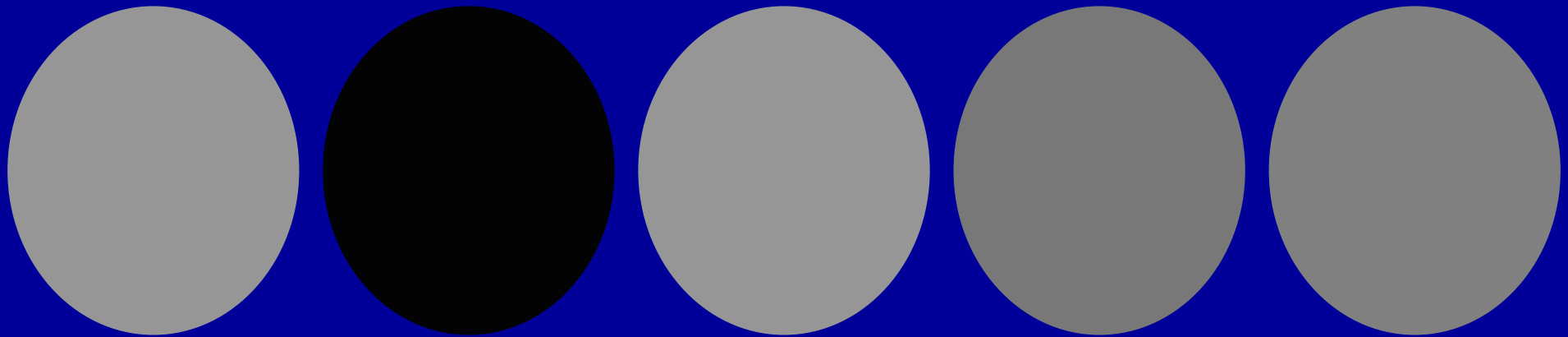
Qual è nero?

# Che cos'è il cancro?



Qual è grigio?

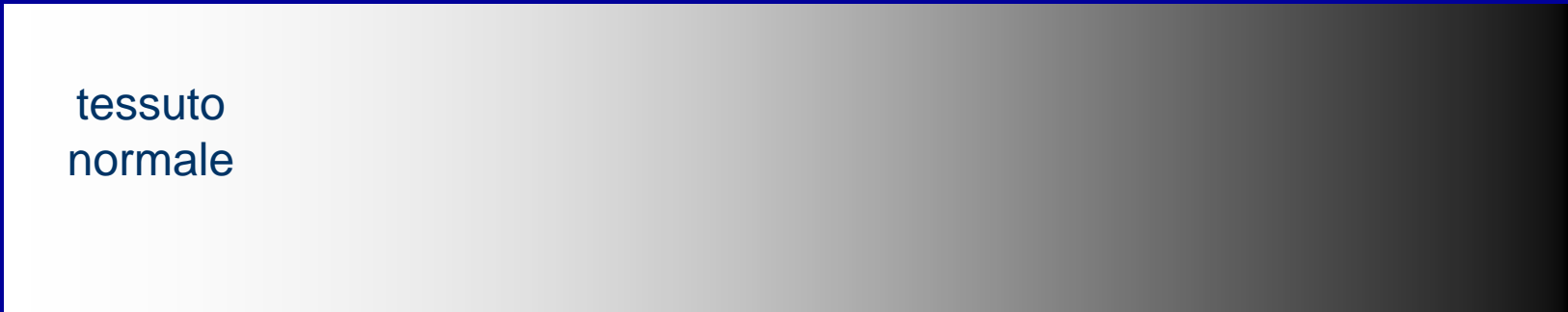
# Che cos'è il cancro?



Quanti casi di cancro ci sono?

# Che cos'è il cancro?

tessuto  
normale

A horizontal bar with a grayscale gradient from white to black, representing a transition from normal tissue to cancer. The text "tessuto normale" is positioned on the left side of the bar, which is white, and the bar transitions through shades of gray to black on the right.

# Che cos'è il cancro?

tessuto  
normale

cancro  
invasivo



# Che cos'è il cancro?



# Inoltre la incertezza è comune nelle lesioni precoci

normale

**Nevi melanocitici**

melanoma  
invasivo

normale

**CAP Ben differenziato  
Gleason 1/2**

cancro prostatico  
invasivo

normale

**CIN**

cancro cervicale  
invasivo

# SOVRADIAGNOSI?

# RISCHIO DI PROGRESSIONE E DURATA DEL PERIODO DI SOGGIORNO DEL CIN3 FINO ALLA DIAGNOSI CLINICA DI CARCINOMA INVASIVO

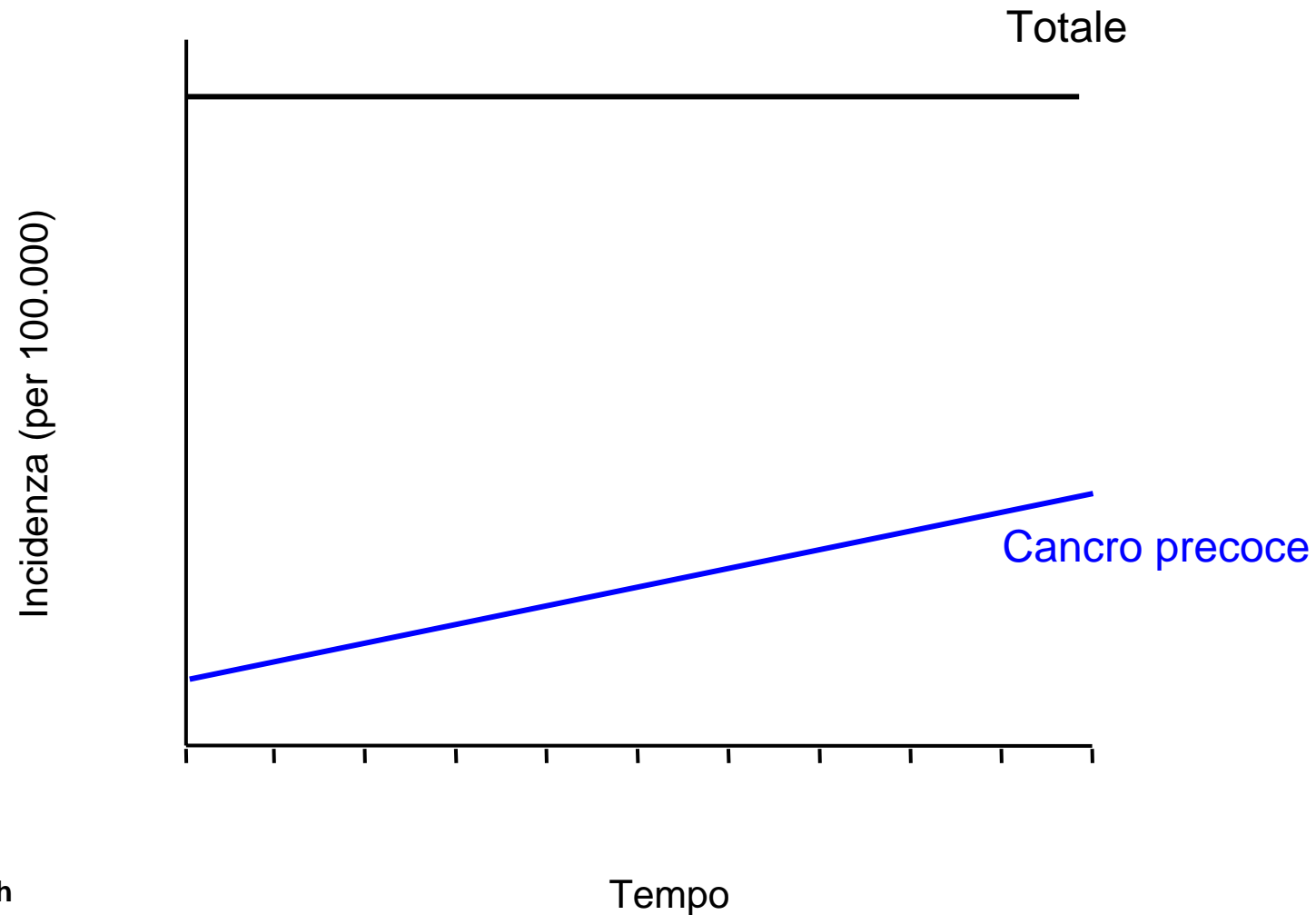
Coorte nascita	% Progression	Sojourn time	
		In situ	Total
1939-1943	14.7	12.1	19.9
1934-1938	10.8	11.8	14.5
1929-1933	11.0	11.9	15.1
1924-1928	12.4	12.3	15.5
1919-1923	12.7	12.6	15.7
1914-1918	12.6	13.6	17.4
1909-1913	11.6	14.1	19.7
1904-1908	11.6	17.8	19.5
Mean (S.D.)	12.2 (1.3)	13.3	17.7

Sojourn times refer solely to those cases which progress

Ponten et al. 1996

N. Segnan CPO 2001

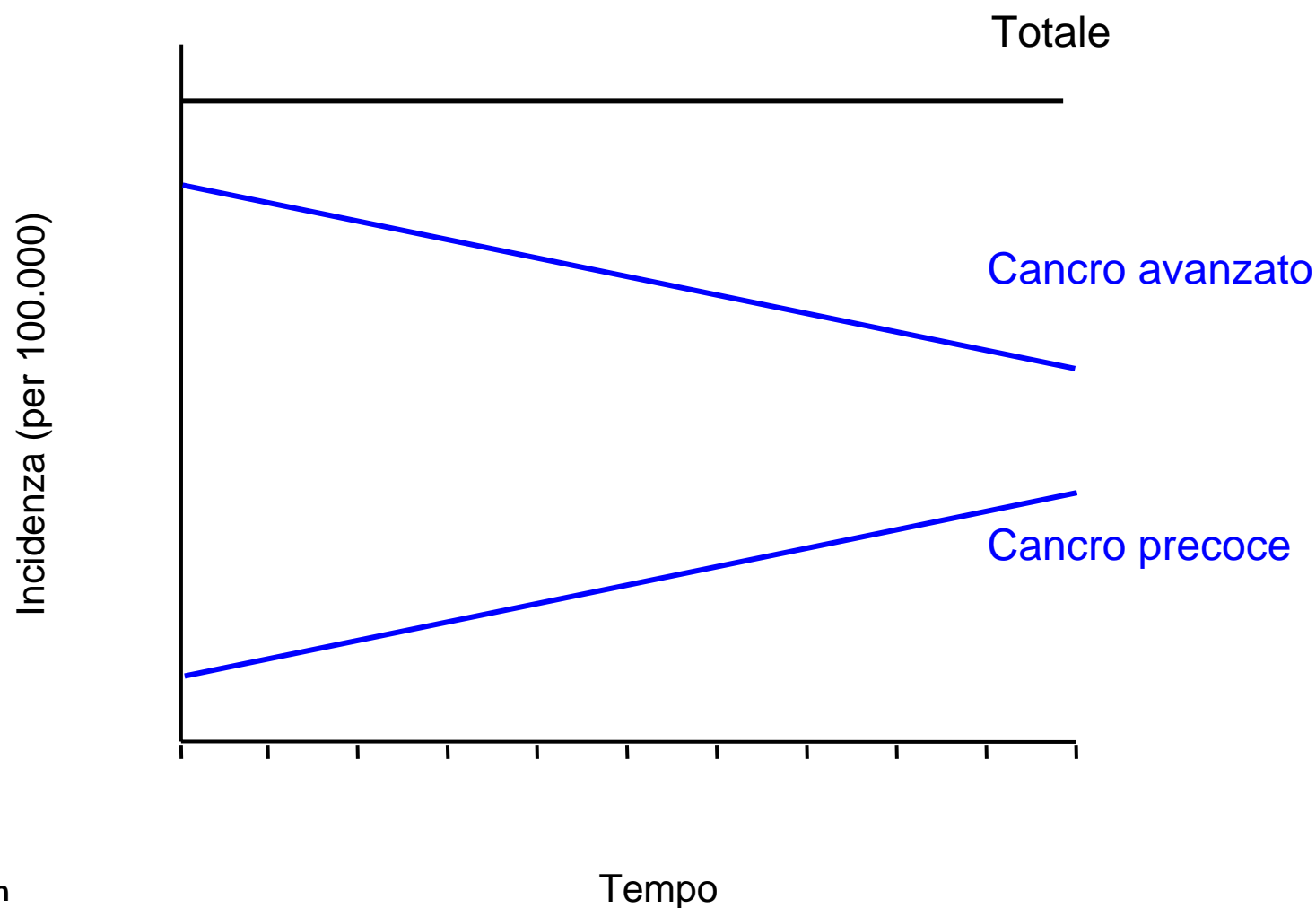
# Modello classico di diagnosi precoce



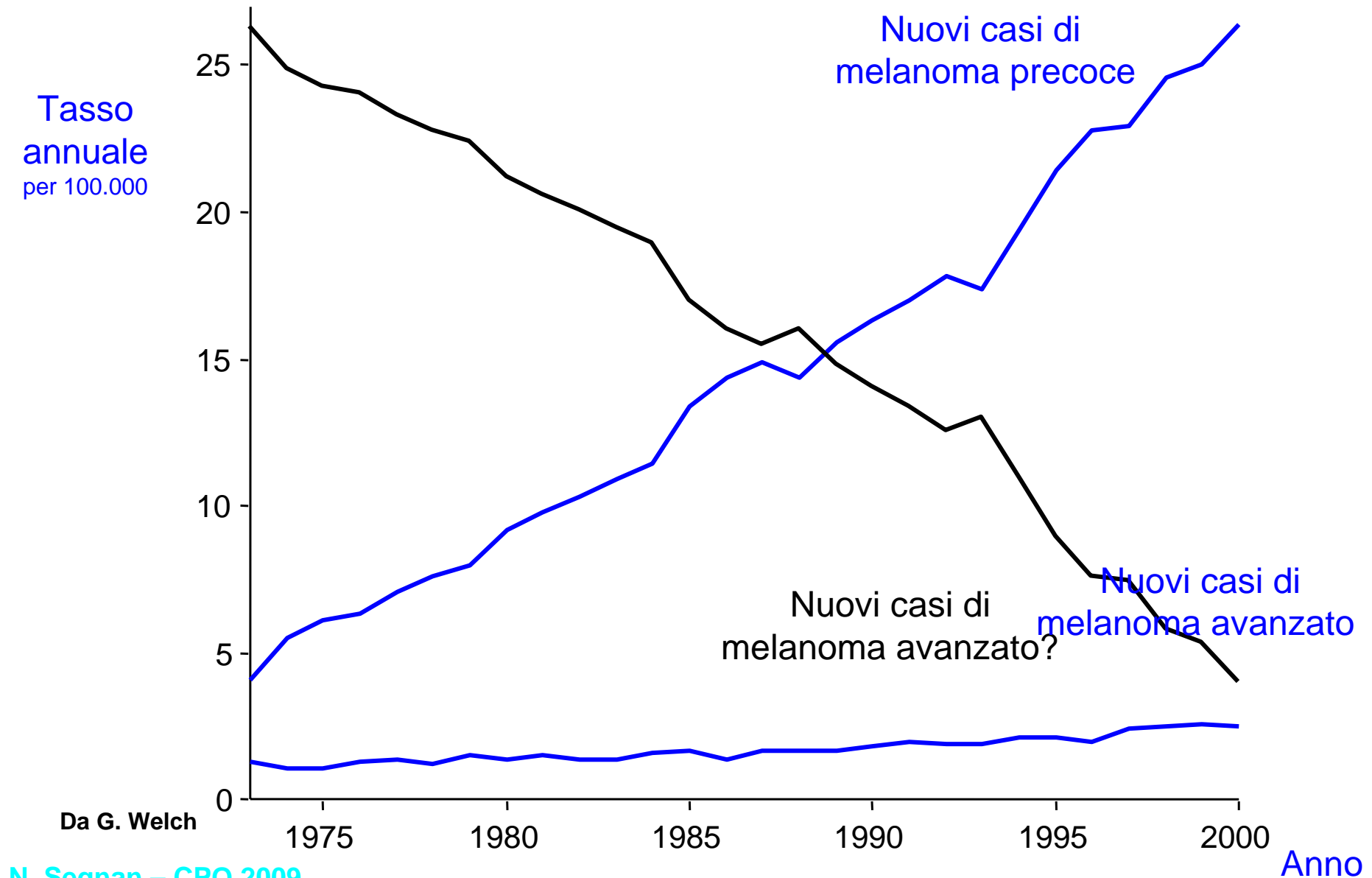
Da G. Welch

N. Segnan – CPO 2009

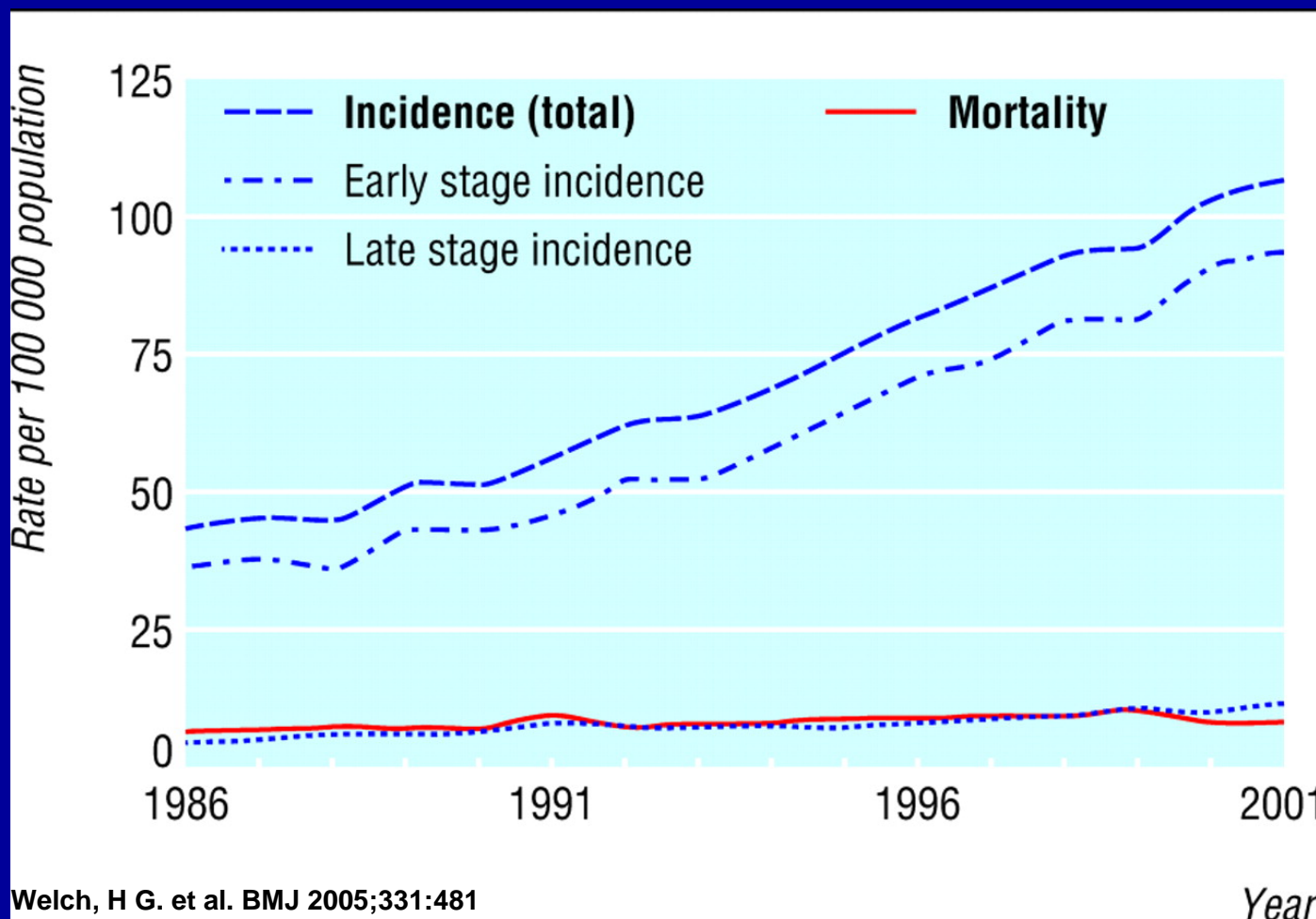
# Modello Classico: la diagnosi precoce riduce il numero di cancro avanzato



# Vi è davvero sovradiagnosi?

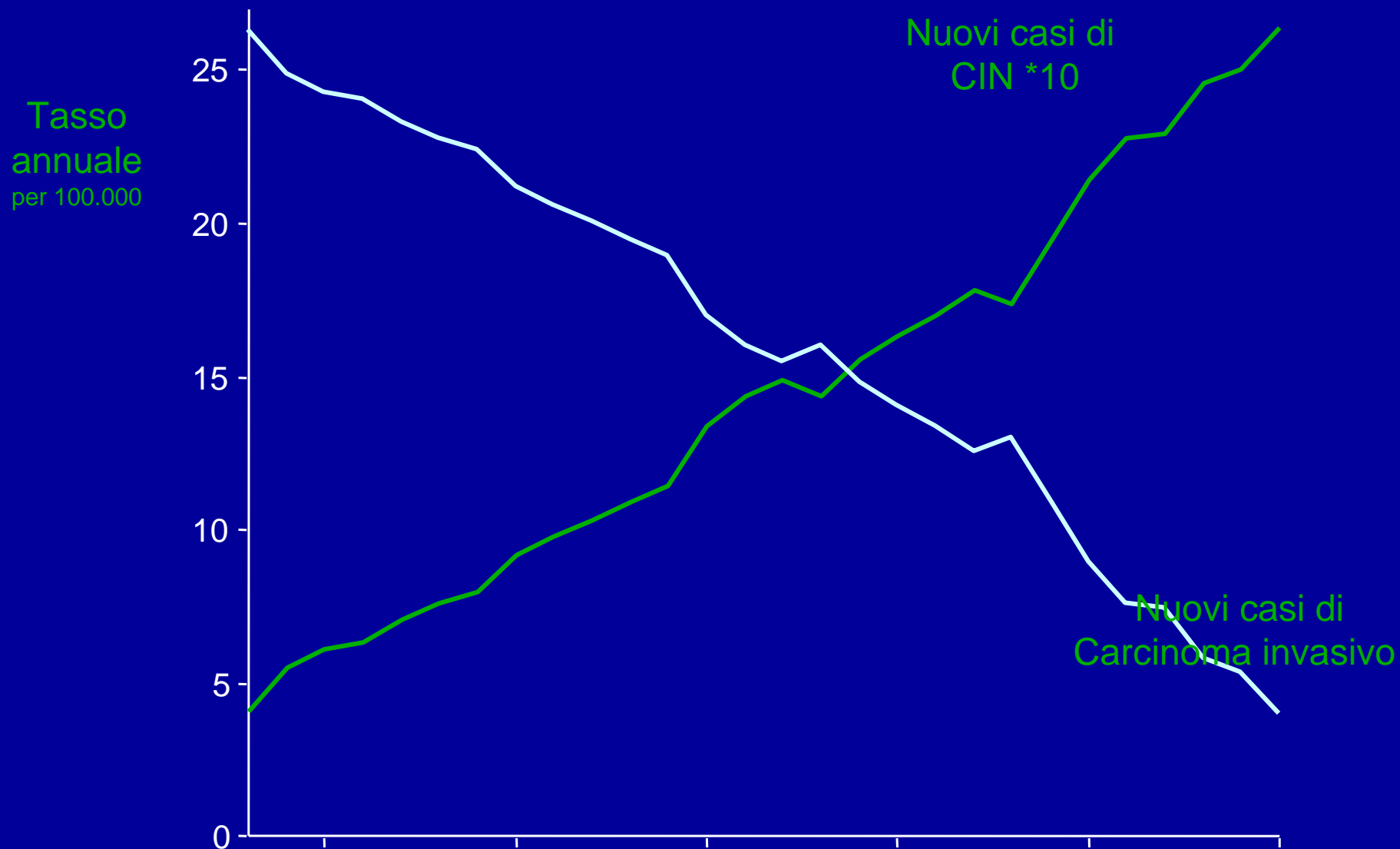


**Fig 1 Incidence of melanoma and mortality in population aged 65 and older residing in one of nine US areas participating in Surveillance Epidemiology and End Results programme, 1986-2001. Early stage refers to in situ and local disease; late stage refers to regional and distant disease**





# Sono diminuiti i casi carcinoma invasivo del collo dell'utero?



# Screening cervicale: Incidenza cancri invasivi standardizzati per età a copertura, Inghilterra, 1971–1995



Reprinted from Quinn M et al. BMJ 1999;318(7188):904–8 with permission from BMJ Publishing group.

**Person-years, number of cervical cancers, incidence density and incidence density ratio (IDR) among not invited women and, within invited, among attenders and nonattenders**

	<b>Person-years</b>	<b>Cancer cases<sup>a</sup></b>	<b>Crude Incidence (per 10<sup>5</sup> py)</b>	<b>Age-standardised incidence<sup>b</sup></b>	<b>IDR<sup>c</sup></b>	<b>95% CI</b>
<b>Not invited</b>	<b>1265075</b>	<b>118</b>	<b>9,3</b>	<b>8,5</b>	<b>1,0</b>	
<b>Invited</b>	<b>918862</b>	<b>72</b>	<b>7,8</b>	<b>6,9</b>	<b>0,81</b>	<b>0,59-1,09</b>
<b>Invited nonattenders</b>	<b>570186</b>	<b>61</b>	<b>10,7</b>	<b>9,5</b>	<b>1,0</b>	
<b>Invited attenders</b>	<b>348676</b>	<b>11</b>	<b>3,2</b>	<b>3,0</b>	<b>0,2</b>	<b>0,13-0,50</b>

<sup>a</sup> Cases with morphology specified as nonsquamous or staged as microinvasive excluded.

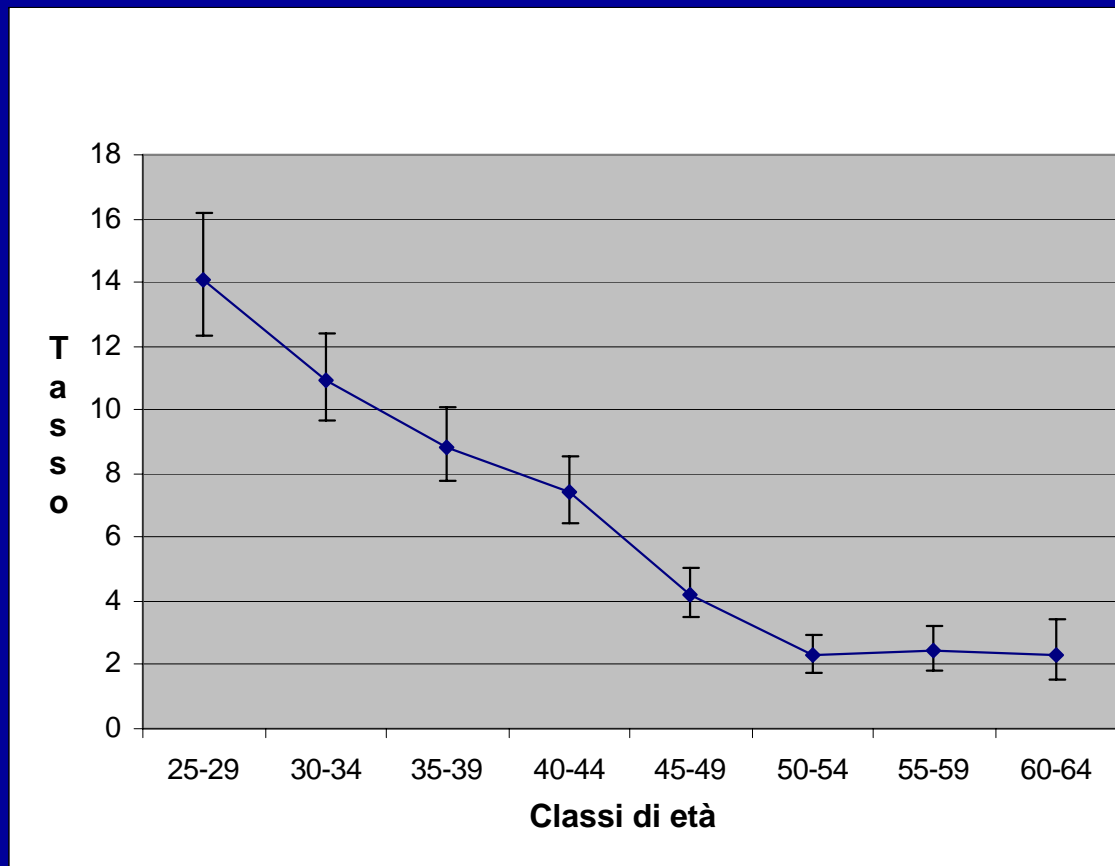
<sup>b</sup> Standardised on the world population truncated 24-69 years, per 100 000 py.

<sup>c</sup> Adjusted for age in 5-year groups by Poisson regression.

## **Cancro alla cervice uterina: Numero di casi ed Incidenza standardizzata per età**

	<b>Casi di cancro</b>	<b>Incidenza standardizzata per età</b>
<b>Donne non invitate</b>	118	8,5
<b>Donne invitate</b>	72	6,9
<b>Donne invitate, ma non aderenti</b>	61	9,5
<b>Donne invitate, e aderenti</b>	11	3,0

## Screening cervicale: Tasso di identificazione, per 10.000 anni-persona, di CIN2+ per classi di età



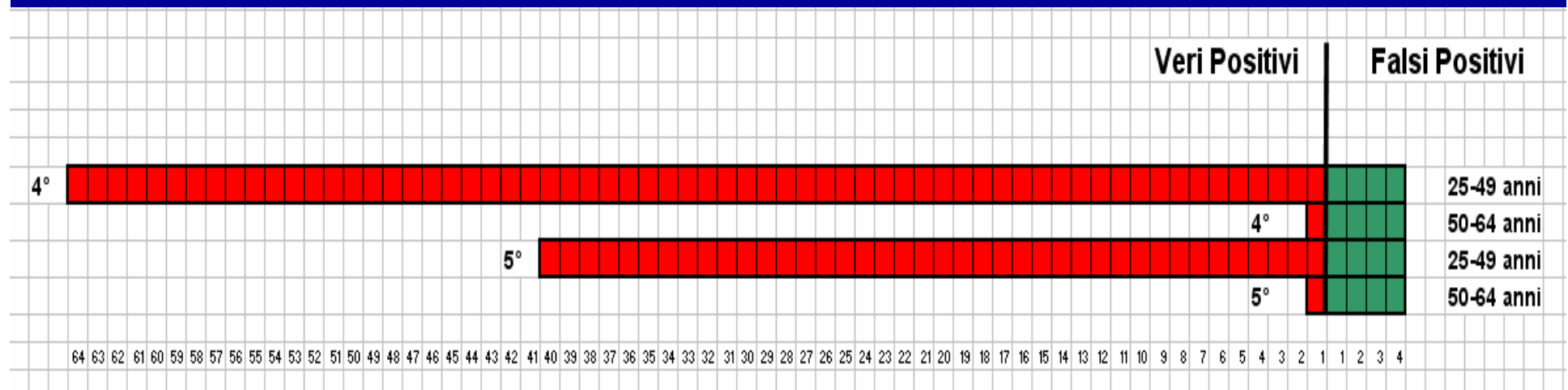
Armaroli et al. Br. J. Cancer 2008;99:239-244.

N. Segnan – CPO 2009

**Screening cervicale:**  
**Rapporto veri positivi/falsi positivi (per 10.000),**  
**per CIN2+ per n° di episodi di screening**

n° episodi di screening	Veri positivi/falsi positivi	
	25-49 anni	50-64 anni
<b>1</b>	<b>10.44</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>12.69</b>	<b>1.11</b>
<b>3</b>	<b>14.28</b>	<b>1.01</b>
<b>4</b>	<b>16.04</b>	<b>0.28</b>
<b>5</b>	<b>10.53</b>	<b>0.29</b>

# **Screening cervicale: Rapporto veri positivi/falsi positivi per CIN2+ (per 10.000), al 4° ed al 5° episodio di screening**



- Efficacia
  - screening di documentata efficacia
- Qualità
  - mantenimento degli standard europei
- Efficienza
  - ottimizzazione delle risorse
  - integrazione nella rete oncologica
- Equità
  - omogeneità di offerta dei programmi nel territorio
  - superare i differenziali socioeconomici di accesso ai servizi



**Dove preferireste fare lo  
screening mammografico?**

# Screening mammografico in due nazioni: Tasso di identificazione a 10 anni per 1000 donne, 60-69 anni.

	NAZIONE 1	NAZIONE 2
Donne richiamate	334 396	133
Cancri identificati	18 25	23
Biopsia chirurgica	27	12

# Screening mammografico in USA ed in UK: Tasso di identificazione a 10 anni per 1000 donne, 60-69 anni.

	USA (intervallo 18 mesi)	UK (intervallo 36 mesi)
Donne richiamate	334 396	133
Cancri identificati	18 25	23
Biopsia chirurgica	27	12

# Comparison of Screening Mammography in the United States and the United Kingdom

Rebecca Smith-Bindman, MD

Philip W. Chu, MS

Diana L. Miglioretti, PhD

Edward A. Sickles, MD

Roger Blanks, PhD

Rachel Ballard-Barbash, MD, MPh

Janet K. Bobo, PhD

Nancy C. Lee, MD

Matthew G. Wallis, MB, ChB, FRCR

Julietta Patnick, BA, FFPH

Karla Kerlikowske, MD

**Context** Screening mammography differs between the United States and the United Kingdom; a direct comparison may suggest methods to improve the practice.

**Objective** To compare screening mammography performance between the United States and the United Kingdom among similar-aged women.

**Design, Setting, and Participants** Women aged 50 years or older were identified who underwent 5.5 million mammograms from January 1, 1996, to December 31, 1999, within 3 large-scale mammography registries or screening programs: the Breast Cancer Surveillance Consortium (BCSC, n=978591) and National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program (NBCCEDP, n=613388) in the United States; and the National Health Service Breast Screening Program (NHSBSP, n=3.94 million) in the United Kingdom. A total of 27612 women were diagnosed with breast cancer (invasive or ductal carcinoma in situ) within 12 months of screening among the 3 groups.

**Main Outcome Measures** Recall rates (recommendation for further evaluation including diagnostic imaging, ultrasound, clinical examination, or biopsy) and cancer detection rates were calculated for first and subsequent mammograms, and within 5-year age groups.

Anni 1988-97

Rischi relativi per trend (variazione annuale) e per effetto periodo (93-97 vs. 88-92)

Standardizzati per Registro ed età annuale e reciprocamente.

	Esclusi AdenoCa e "Altri specificati"			Tutti i Ca collo		
	RR	95% c.i.		RR	95% c.i.	
Trend annuale. Tutti i registri	0,99	0,97-1,01		0,99	0,97-1,00	*
Effetto periodo. Tutti i registri	0,94	0,85-1,03		0,99	0,90-1,08	
<b>Modello con interazione TO su periodo</b>						
Trend annuale. Tutti i registri	0,99	0,97-1,01		0,99	0,97-1,00	*
Effetto periodo. Registri diversi da TO	0,97	0,88-1,07		1,00	0,92-1,10	
Effetto periodo. Interazione TO	0,80	0,70-0,92	***	0,88	0,78-1,00	**
<b>Modello con interazione TO su periodo e trend</b>						
Trend annuale. Registri diversi da TO	0,99	0,97-1,01		0,99	0,97-1,00	
Trend annuale. Interazione TO	1,01	0,96-1,05		1,01	0,96-1,05	
Effetto periodo. Registri diversi da TO	0,97	0,87-1,08		1,01	0,91-1,11	
Effetto periodo. Interazione TO	0,78	0,60-1,02	*	0,86	0,67-1,10	

\* p<0.1 \*\* p<0.05 \*\*\*p<0.001

N. Segnan – CPO 2009