

TUMORI MALIGNI IN BAMBINI
E ADOLESCENTI

MALIGNANT NEOPLASMS
IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

CAPITOLO 3

e&o

Capitolo 3

Tumori maligni in bambini e adolescenti

Malignant neoplasms in children and adolescents

Classificazione delle sedi tumorali

I tumori infantili hanno caratteristiche biologiche e cliniche diverse dalle neoplasie negli adulti e tali per cui si ritiene che una classificazione del tumore basata sulla morfologia anziché sulla sede sia più utile sia in ambito clinico sia epidemiologico. La International Classification of Childhood Cancer (ICCC)¹ è uno schema classificatorio basato sull'ICD-O che privilegia la morfologia soprattutto per quei tipi di neoplasie tipiche nel bambino e rare nell'adulto. La ICCC basata sulla prima versione dell'ICD-O è stata successivamente aggiornata seguendo le revisioni del sistema di codifica adottato dai registri tumori. In queste analisi seguiamo quindi la ICCC-3² con l'unica eccezione che i tumori non maligni, anche del sistema nervoso centrale, sono esclusi dalle analisi, come per gli adulti. Tale scelta è motivata dall'eterogeneità fra registri nell'adozione di nuove revisioni dell'ICD-O e dal fatto che la completezza per questo tipo di lesioni varia tra i registri.

Va ricordato che alcune entità istopatologiche hanno cambiato comportamento nel passaggio dalla seconda alla terza revisione dell'ICD-O; pertanto analisi basate su ICD-O-2 pubblicate precedentemente possono non essere confrontabili con i risultati presentati in questa pubblicazione. Questo è particolarmente rilevante per i tumori del sistema nervoso centrale, ma anche per tumori ematologici.

Metodi di analisi

Per il presente capitolo sono stati selezionati i casi di tumore incidenti nelle classi d'età 0-14 anni e 15-19 anni nel periodo 2000-2004; le due classi di età sono state analizzate separatamente, ma si riportano anche i risultati dell'insieme 0-19 anni. I dati utilizzati sono relativi a 26 registri tumori generali e due registri specializzati: il registro dei tumori infantili del Piemonte e il registro dei tumori infantili delle Marche. Sono stati selezionati i dati di tutti i registri inclusi nell'analisi di coorte relativa all'età adulta, con l'esclusione dei registri di Torino, Biella e Macerata, la cui casistica risulta inclusa nei citati registri specializzati.

Neoplasm classification

Compared to cancer in adults, paediatric neoplasms have distinct biological characteristics and clinical behaviour that make tumour morphology more relevant than site for both clinical and epidemiological investigations. The International Classification of Childhood Cancer (ICCC)¹ is an ICD-O based classification that gives priority to tumour morphology, especially for neoplasms that are typical of children and very rare in adults. In this analysis we adopted the most recent ICCC based on the 3rd revision of the ICD-O;² the sole exception is that we only included malignant neoplasms, just as for cancer in adults. Non malignant neoplasms were excluded because completeness and selection criteria may vary widely among registries. Readers should bear in mind that the behaviour of a number of histopathological entities was re-classified between the 2nd and 3rd revision of the ICD-O (in some cases it was upgraded to malignant, in others it was downgraded to uncertain behaviour). Therefore, some of the results presented here may not be comparable with previously published findings. This fact is particularly relevant for central nervous system neoplasms.

Methods

For this chapter we selected all incident cases in the 0-14 and 15-19 year age groups during the period 2000-2004. The two age classes were analysed separately.

We used data from 26 general cancer registries and two specialized registries: the Childhood Cancer Registry of Piedmont and the Childhood Cancer Registry of Marche. We selected the data from all cancer registries included in adulthood cohort analyses, with the exception of the Turin, Biella and Macerata registers, because their cases are included in the specialized ones. In this chapter we only present estimates of observed survival, since mortality for other causes is very low in these age groups; adjustment for all-causes mortality has, therefore, a negligible impact on tumour-specific survival.

The relative frequency of different major sub-types of cancer in the three geographical areas is rather constant in the 0-14

Per questi gruppi d'età presentiamo solo sopravvivenze osservate in quanto la mortalità sotto i 20 anni d'età in Italia e in generale nei Paesi economicamente avanzati è così bassa che la sopravvivenza relativa è prossima a quella osservata. La frequenza relativa dei diversi tipi di tumore nelle tre aree geografiche è simile all'interno delle due classi d'età: il peso delle leucemie fra 0 e 14 anni, per esempio, varia tra il 31% sul totale dei tumori al Nord e il 33% al Centro; analogamente, tra gli adolescenti il peso delle leucemie varia tra il 12% sul totale dei tumori al Nord e il 16% nel meridione. I confronti geografici non sono stati quindi aggiustati per case-mix come negli adulti.

La significatività statistica delle differenze di sopravvivenza fra diversi gruppi (per età, area geografica o tipo di neoplasia) è stata valutata tramite il log-rank test; gli intervalli di confidenza al 95% della sopravvivenza a 1 e 5 anni dalla diagnosi sono riportati nel testo per le sedi commentate. Data la rarità della malattia neoplastica in bambini e adolescenti, abbiamo considerato anche categorie nosologiche ICCC con meno di 50 casi.

Risultati

La sopravvivenza dei bambini (0-14 anni) affetti da tumore maligno è aumentata costantemente a partire dai primi anni Settanta grazie al miglioramento delle tecniche diagnostiche e chirurgiche e all'applicazione di protocolli terapeutici sempre più efficaci. La sopravvivenza è oggi nel complesso elevata anche negli adolescenti (15-19 anni), pur essendo le distribuzioni dei sottotipi morfologici e della loro prognosi sostanzialmente diverse per età. Nel 2000-2004, nelle aree coperte dal pool dei dati AIRTUM, sono state registrate 3.967 neoplasie al di sotto dei 20 anni d'età, di cui 2.590 bambini pari al 65%. Nel complesso, tutti i tumori in età 0-19 anni, la sopravvivenza a 5 anni nel pool AIRTUM è dell'82% (IC 95% 80-83); 86% nelle aree del Centro Italia (IC 95% 83-88), leggermente inferiore al Nord (81%) (IC 95% 79-83) e al Sud (79%) (IC 95% 75-81) (scheda 0-19 anni, figura 2). L'80% dei bambini (scheda 0-14 anni, figura 2) e l'85% degli adolescenti (scheda 15-19 anni, figura 2) ha raggiunto il quinto anno dalla diagnosi. Anche per età la sopravvivenza è più elevata nelle aree del Centro Italia, seguite da Nord e Sud. Le leucemie rappresentano il 32% (n=836) di tutti i tumori nei bambini e il 14% (n=187) negli adolescenti. Nelle età 0-14 la sopravvivenza a 5 anni delle leucemie è dell'84% (IC 95% 82-87), mentre nelle età 15-19 è del 71% (IC 95% 64-77). Le leucemie linfoidi sono il 78% (n=656) delle leucemie nella prima fascia di età con sopravvivenza a 5 anni dell'87% (IC 95% 85-90) (scheda 0-14 anni, figura 5), mentre sono la metà nella seconda fascia di età con sopravvivenza a 5 anni del 62% (IC 95% 52-71) (scheda 15-19 anni, figura 5). La prognosi significativamente peggiore negli adolescenti (log-rank: $p < 0,001$) è un dato osservato in precedenti pubblicazioni. Qui si nota che, pur rimanendo inferiore rispetto ai bambini, la proporzione di adolescenti che raggiungono i 5 anni dalla diagnosi è quasi raddoppiata

age group: for example, leukaemia ranges between 31% of all cancers (North) and 33% (Centre). Similarly, among adolescents leukaemia ranges between 12% of all cancers in the North and 16% in the South. Survival estimates were not, therefore, adjusted for case-mix as for survival in adult cases.

Statistical significance in survival differences among groups defined by age, geographical area, or type of neoplasm were assessed by the log-rank test; 95% confidence intervals are given in the text for the neoplasms discussed.

Given the disease rarity, we considered all ICCC entities, including those comprising less than 50 cases.

Results

Since the early 1970s, cancer survival in children (0-14 years) has increased steadily, thanks to improved diagnostic techniques and more effective treatment protocols. Nowadays, survival is also good in adolescents affected by cancer, although the relative frequency of neoplasm types and their characteristic outcome probabilities are rather different compared to children.

In the period 2000-2004, in the areas covered by the pool of AIRTUM data, there were 3,967 new malignant cases below age 20 years; 2,590 were children, accounting for 65% of the total. Overall, in the 0-19 year age group, 82% were alive at 5 years after diagnosis; 86% in central Italy, 81% in the northern regions and 79% in the South (sheet 0-19 years, figure 2); 80% of children (sheet 0-14 years, figure 2) and 85% of adolescents (sheet 15-19 years, figure 2) reached the fifth year after diagnosis.

Similar geographical differences were observed by age with slightly higher survival in central Italy, followed by the northern and southern areas.

Leukaemia accounted for 32% (n=836) of all malignancies in children and 14% (n=187) in adolescents. In the 0-14 years age group, 5-year survival was 84% (95% CI 82-87), while it was 71% (95% CI 64-77) in adolescents. Acute lymphocytic leukaemia (ALL) accounted for 78% (n= 656) of all leukaemias in the first age group, with a 5-year survival of 87% (95% CI 85-90) (sheet 0-14 years, figure 5); ALL represented half of all leukaemias in the older age group, with a 5-year survival of 62% (95% CI 52-71) (sheet 15-19 years, figure 5). The poorer prognosis in adolescents was already reported in a previous publication;³ we now show that survival has almost doubled in cases diagnosed since 2000 compared to previous analyses, though it remains significantly lower than in children (log-rank: $p < 0.001$). Survival for the less common types of leukaemia varied between 68% (95% CI 58-76) for acute myeloid leukaemia (ICCC=1b) and 90% (95% CI 72-97) for chronic myeloproliferative disease in children (ICCC=1c); and between 69% (95% CI 37-87) for other and unspecified leukaemia (ICCC=1e) and 100% for myelodysplastic syndrome and other myeloproliferative disease (ICCC=1d) in adolescents based on only 8 cases; differences were not statistically significant.

As for leukaemias, lymphomas ranked differently in the two age groups: they accounted for 33% (n=458) of cases at ages 15-19 years and 16% (n=412) at ages 0-14 years. Survival

Site	Observed survival after 5 years					
	0-14 years		15-19 years		0-19 years	
	No.	OS (95% CI)	No.	OS (95% CI)	No.	OS (95% CI)
I LEUKAEMIAS	836	84 (82-87)	187	71 (64-77)	1 023	82 (79-84)
Ia Lymphoid Leukaemia	656	87 (85-90)	95	62 (52-71)	751	84 (81-87)
Ib Acute myeloid leukemias	113	68 (58-76)	46	72 (56-83)	159	69 (61-76)
Ic Chronic myeloproliferative diseases	30	90 (72-97)	25	92 (72-98)	55	91 (80-96)
Id Myelodysplastic syndrome and other myeloproliferative diseases	15	72 (41-89)	8		23	82 (58-93)
Ie Unspecified and other specified leukemias	22	73 (49-87)	13	69 (37-87)	35	71 (53-84)
II LYMPHOMAS AND RETICULOENDOTHELIAL NEOPLASMS	412	89 (86-92)	458	91 (88-93)	870	90 (88-92)
IIa Hodgkin lymphomas	177	96 (92-98)	320	95 (92-97)	497	95 (93-97)
IIb Non Hodgkin lymphomas	111	81 (73-87)	106	80 (71-87)	217	81 (75-85)
IIc Burkitt lymphoma	75	87 (77-93)	17	87 (57-97)	92	87 (78-92)
IId Miscellaneous lymphoreticular neoplasms	37	89 (74-96)	5		42	88 (74-95)
IIe Unspecified lymphomas	12	83 (48-96)	10	90 (47-99)	22	86 (63-95)
III CNS AND MISCELLANEOUS INTRACRANIAL AND INTRASPINAL NEOPLASMS	407	61 (56-66)	91	72 (62-80)	498	63 (59-67)
IV NEUROBLASTOMA AND OTHER PERIPHERAL NERVOUS CELL TUMORS	194	69 (62-75)	6		200	68 (61-74)
V RETINOBLASTOMA	53	96 (86-99)	0		53	96 (86-99)
VI RENAL TUMORS	139	87 (80-92)	8		147	87 (81-92)
VII HEPATIC TUMORS	28	85 (64-94)	5		33	78 (59-89)
VIII MALIGNANT BONE TUMORS	147	66 (58-73)	69	66 (54-76)	216	66 (59-72)
IX SOFT TISSUE AND OTHER EXTRAOSSEOUS SARCOMAS	149	80 (73-86)	78	69 (58-78)	227	77 (70-82)
X GERM CELL TUMORS, TROPHOBLASTIC TUMORS, AND NEOPLASMS OF GONADS	72	82 (71-89)	159	94 (89-97)	231	90 (86-94)
XI OTHER MALIGNANT EPITHELIAL NEOPLASMS AND MALIGNANT MELANOMAS	100	94 (86-97)	290	93 (90-96)	390	94 (91-96)
XII OTHER AND UNSPECIFIED MALIGNANT NEOPLASMS	53	87 (74-94)	26	80 (58-91)	79	85 (74-91)
ALL CANCERS	2 590	80 (78-81)	1 377	85 (83-87)	3 967	82 (80-83)

Site	Observed survival after 5 years					
	0-14 years		15-19 years		0-19 years	
	No.	OS (95% CI)	No.	OS (95% CI)	No.	OS (95% CI)
Macroarea						
LEUKAEMIAS						
North	541	86 (83-89)	104	66 (56-74)	645	83 (80-86)
Centre	157	84 (77-89)	38	86 (70-94)	195	84 (78-89)
South	138	77 (68-83)	45	69 (53-80)	183	75 (68-80)
POOL	836	84 (82-87)	187	71 (64-77)	1 023	82 (79-84)
LYMPHOMAS AND RETICULOENDOTHELIAL NEOPLASMS						
North	264	89 (85-93)	294	92 (88-95)	558	91 (88-93)
Centre	76	91 (82-96)	85	94 (86-98)	161	93 (87-96)
South	72	88 (77-93)	79	84 (73-90)	151	85 (79-90)
POOL	412	89 (86-92)	458	91 (88-93)	870	90 (88-92)
ALL CANCERS						
North	1 658	80 (78-82)	845	84 (81-86)	2 503	81 (79-83)
Centre	499	83 (80-86)	258	91 (87-94)	757	86 (83-88)
South	433	76 (72-80)	274	82 (77-86)	707	79 (75-81)
POOL	2 590	80 (78-81)	1 377	85 (83-87)	3 967	82 (80-83)

Table 1. Sopravvivenza osservata a 5 anni. Solo maligni secondo ICDO-3. POOL AIRTUM 2000-2004. Esclusi i RT generali di Torino, Biella, Macerata e RT specializzati mammella e mesoteliomi. Solo maligni secondo ICDO-3

rispetto all'ultima analisi pubblicata.³ La sopravvivenza per gli altri sottotipi di leucemia meno frequenti varia fra il 68% (IC 95% 58-76) per la leucemia mieloide acuta (ICCC=1b) e il 90% (IC 95% 72-97) per le malattie mieloproliferative croniche (ICCC=1c) nei bambini; negli adolescenti varia fra il 69% (95%IC 37-87) per leucemie non specificate (ICCC=1e) e il 100% delle sindromi mielodisplastiche e altre malattie mieloproliferative (ICCC=1d), stima basata su solo 8 casi; le variazioni non sono statisticamente significative.

Come per le leucemie, i **linfomi** hanno frequenze relative diverse nei due gruppi d'età: sono il 33% (n=458) in età 15-19

of lymphoma cases, instead, was comparably high in the two age groups, and the similarity persisted in the main subgroups: Hodgkin lymphoma – 96% (children) (sheet 0-14 years, figure 5) and 95% (adolescents) (sheet 14-19 years, figure 5) survivors at 5 years – and non Hodgkin lymphoma, including the Burkitt type – 83% (children) and 81% (adolescents).

Burkitt lymphoma – 40% of all non Hodgkin lymphomas in children – had a 5-year survival of 87% (95% CI 77-93), the same as adolescents among whom, conversely, this histological type is very rare (only 17 cases in the AIRTUM pool).

The remaining groups of other reticuloendothelial neoplasms and unspecified lymphomas included less than 50 cases in either

e il 16% (n=412) dei tumori in età 0-14 anni. A differenza delle leucemie però la sopravvivenza è elevata e simile nei due gruppi, sia per i linfomi di Hodgkin – 96% (bambini) (scheda 0-14 anni, figura 5) e 95% (adolescenti) (scheda 14-19 anni, figura 5) sopravvissuti a 5 anni – che per i non Hodgkin incluso il linfoma di Burkitt: 83% (bambini) e 81% (adolescenti). I linfomi di Burkitt, che rappresentano il 40% dei non Hodgkin nei bambini, hanno una sopravvivenza a 5 anni dell'87% (IC 95% 77-93), uguale negli adolescenti fra i quali invece questo sottotipo è molto raro (solo 17 casi nel pool dei registri). I rimanenti sottogruppi, tumori reticoloistocitari e non specificati, contengono meno di 50 casi in entrambi i gruppi d'età; pur con intervalli di confidenza ampi, la sopravvivenza a 5 anni è compresa fra l'80% e il 90%.

Per il complesso di tutti i linfomi negli adolescenti, la sopravvivenza a 5 anni appare inferiore del 10% e dell'8% per i residenti nel Sud Italia (84%) rispetto al Centro (94%) e al Nord (92%), tuttavia queste variazioni non sono statisticamente significative. Nei bambini la sopravvivenza è compresa fra l'88% (Sud) e il 91% (Centro).

I **tumori del sistema nervoso centrale** (SNC), che nella classificazione ICCC includono encefalo, midollo spinale, meningi, ipofisi e regione pineale, rappresentano il 16% (n=407) e il 7% (n=91) di tutti i tumori rispettivamente nelle fasce di età 0-14 e 15-19 anni. Nei bambini la sopravvivenza a 5 anni dei tumori del SNC è del 61% (IC 95% 56-66), e appare più elevata negli adolescenti: 72% (IC 95% 62-80), ma la differenza non è statisticamente significativa.

I rimanenti sottogruppi di neoplasie, distinti in ICCC per sede del tumore, rappresentano neoplasie con caratteristiche morfologiche piuttosto diverse nei due gruppi d'età anche a parità di sede: nei bambini prevalgono tumori di tipo embrionale con incidenza elevata nel primo anno d'età, mentre negli adolescenti prevalgono i carcinomi (15% del totale) seguiti da sarcomi dei tessuti molli e dell'osso (11%). Le sopravvivenze sono generalmente di almeno 80% a 5 anni con poche eccezioni: i **tumori del sistema nervoso periferico** (7% di tutti i tumori nei bambini e 0,4% negli adolescenti) raggiungono solo il 69% nei bambini (IC 95% 62-75) e il 50% nei rarissimi casi al di sopra dei 15 anni d'età (n=6; IC 95% 11-80); e i **tumori localizzati a fegato, osso e tessuti molli** nell'adolescente con sopravvivenze fra il 40% (fegato) e il 69% (tessuti molli).

Discussione

I risultati dal *pool* dei registri italiani confermano la buona prognosi per la maggior parte dei tumori maligni sia nei bambini sia negli adolescenti. Ciò nonostante persistono differenze significative sul territorio nazionale che da analisi preliminari non sono attribuibili a case-mix (risultati non riportati), ma saranno oggetto di analisi approfondite in una monografia su questo gruppo d'età attualmente in preparazione. Le cause delle differenze sul territorio nazionale possono essere diverse. Artefatti dovuti a differenze di qualità dei dati fra registri includono un follow-up incompleto, che

age group, with 5-year survival ranging between 80% and 90%, although with wide confidence intervals.

Among adolescents, the survival of lymphoma cases (all types) was inferior in southern Italian residents (84%) by 10% and 8% compared to central (94%) and northern Italy (92%); these difference were not statistically significant. In children, survival varied between 88% (South) and 91% (Centre).

Following the ICCC classification, neoplasms of the central nervous system (CNS) include malignancies of the brain, spinal cord, meninges, pituitary gland and pineal region; they accounted for 16% (n=407) and 7% (n=91) of all malignant neoplasms in the 0-14 and 15-19 age groups, respectively. In children, the average 5-year survival was 61% (95% CI 56-66); survival was greater in adolescents, estimated at 72% (95% CI 62-80), but the difference is not statistically significant.

The remaining neoplasms are grouped in the ICCC by site, although the histological types are different in the two age groups even for the same site: embryonal tumours prevail in children, with high incidence in infants, while in adolescents carcinomas rank first (15% of all cancers in this age group), followed by soft tissue and bone sarcomas (11%). The proportion of cases surviving at 5 years is at least 80% for most of the less common types, with few exceptions: survival for tumours of the sympathetic nervous system (7% of all childhood cases and 0.4% of adolescents), which reaches only 69% in children (95% CI 62-75) and 50% in the sparse cases observed from age 15 years (n=6; 95% CI 11-80); and survival for tumours localized to the liver, bone and soft tissues in adolescents, which ranges between 40% (liver) and 69% (soft tissues).

Discussion

The results on the pool of Italian registries confirm a good prognosis for most malignant neoplasms in both children and adolescents. We observed significant differences in survival across the three geographical areas, which in preliminary analyses were not explained by case-mix (data not shown) but will be thoroughly investigated in a monograph on childhood cancer in preparation. Several factors may cause spurious differences. Artefacts due to differences in data quality across registries include incomplete follow-up (which leads to observed survival being greater than real survival), or loss (failure to register) of even only a few cases with poor prognosis, often among the least common types. Italian registries produce high quality data, but even a few errors may influence estimated survival in rare subgroups of neoplasms, such as those occurring below age 20. Moreover, changes in subsequent revisions of the ICD-O classification with respect to neoplasm behaviour, which were adopted by registries at different times, may have caused heterogeneity in observed survival, due to the inclusion/exclusion of entities considered either malignant or non-malignant in subsequent revisions. For example, pilocytic astrocytoma, the incidence of which increased substantially with the availability of diagnostic computed tomography and magnetic resonance imaging, was upgraded to malignant behaviour only in the 3rd revision of the ICD-O. Although all cases in the common AIRTUM data-

porta a una sopravvivenza osservata migliore di quella reale, e la perdita (non registrazione) di anche solo pochi casi, spesso fra i tipi meno frequenti, a prognosi infausta. I registri italiani producono dati di alta qualità, ma anche pochi errori possono avere un peso in sottogruppi di neoplasie rare, come lo sono quelle sotto i 20 anni d'età. Inoltre, cambiamenti nella classificazione per malignità di diverse entità nosologiche e l'adozione di nuove revisioni dell'ICD-O (che le riflettono) in tempi diversi da parte dei registri può aver introdotto eterogeneità nella sopravvivenza osservata dovuto all'inclusione/esclusione di neoplasie considerate a comportamento incerto, benigno o maligno nelle diverse revisione dell'ICD-O. E' questo il caso, per esempio, dell'astrocitoma pilocitico, la cui incidenza è fortemente aumentata con l'introduzione di tomografia computerizzata e risonanza magnetica, e classificato a comportamento incerto in ICD-O-3, ma maligno in ICD-O-2. Anche se tutti i dati nell'archivio unico AIRTUM sono stati ricodificati secondo la terza revisione di ICD-O, nel periodo di utilizzo della terza revisione alcuni registri possono non aver registrato entità non classificate come maligne. Poiché le differenze geografiche sono molto meno marcate e non significative per i tipi di neoplasie più frequenti (leucemie nei bambini e linfomi negli adolescenti), le differenze sul totale possono risultare da variazioni di incidenza/registrazione di sottogruppi meno frequenti. Infine, va osservato che le differenze tra aree sono limitate, pur raggiungendo talora la significatività statistica a causa dei grandi numeri inclusi nelle analisi.

Queste considerazioni suggeriscono che non si può concludere sulla base delle analisi presentate che differenze fra Nord, Centro e Sud Italia riflettono ritardi diagnostici o trattamenti inadeguati. L'approfondimento analitico oggetto di una monografia dedicata all'argomento includerà uno studio della confrontabilità dei dati fra registri con validazione su base campionaria che permetterà di quantificare e distinguere differenze dovute a qualità dei dati da differenze reali attribuibili a modalità di diagnosi e cura dei casi.

base were recoded to ICD-O-3, some registries may have not reported non-malignant cases in periods when the third revision was in use. Differences in survival by area are not significant for the most common types of neoplasms (leukaemia in children and lymphoma in adolescents); the differences for all types may therefore be due to variation in incidence/reporting of the less common subtypes. Finally, it ought to be mentioned that the geographical differences reported are rather small, although occasionally statistical significance is reached, possibly due to a large number of observations.

The above arguments suggest that, based on the analyses presented, one cannot infer that differences in survival between northern, central and southern regions are attributable to uneven performance of the health system across the country. In depth analyses aiming at explaining such differences will be carried out and presented in a dedicated monograph in preparation. This new work will include ad hoc validation studies on a sample basis that will quantify errors and artefacts and lead to unbiased measures of the quality of paediatric cancer care in Italy.

Bibliografia

1. Birch JM, Marsden HB. A classification scheme for childhood cancer. *Int J Cancer* 1987; 40: 620-624.
2. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, et al. International Classification of Childhood Cancer, Third Edition. *Cancer* 2005; 103: 1457-1467.
3. AIRTUM Working Group. Childhood cancer. *Epidemiol Prev* 2008; 32(2) Suppl 2: 1-112.