

## Capitolo 1.6

# Trend di incidenza dei tumori in bambini e adolescenti, 1988-2008

## Cancer incidence: time trends in children and adolescents, 1988-2008

### Premesse

La precedente monografia AIRTUM dedicata ai tumori pediatrici pubblicata nel 2008<sup>1</sup> ha mostrato un aumento significativo dei tassi di incidenza nel periodo 1988-2002, con una variazione percentuale annua (*annual percent change* – APC) pari a circa il 2% per tutte le sedi. L'aumento complessivo rifletteva gli aumenti delle tre principali sedi tumorali nei bambini: leucemie (APC: +1,6%), linfomi (APC: +4,6%) e sistema nervoso centrale (SNC) (APC: +2%), con andamenti simili per i bambini e le bambine. Aumenti della stessa entità sono stati riportati in diversi altri Paesi occidentali negli ultimi trent'anni.<sup>2</sup>

### Obiettivi e metodi

Questa monografia presenta un aggiornamento delle stime di incidenza dei tumori pediatrici e utilizza la stessa popolazione osservata dal 1988 (pool 1988-2008) che include 11 registri tumori e il 21% della popolazione italiana. I dettagli sui registri inclusi sono descritti nel capitolo «Materiali e metodi» (pp. 14-24). Le analisi statistiche mostrate nelle schede, sono state condotte utilizzando anche un gruppo più ampio di 17 registri attivi dall'inizio degli anni Novanta (pool 1993-2008), che monitorava il 28% della popolazione. La più ampia dimensione della popolazione osservata ha consentito di esaminare sistematicamente i trend di incidenza negli adolescenti su tre periodi quinquennali tenendo conto del fatto che i registri tumori specializzati, attivi da un periodo più lungo, hanno esteso la registrazione agli adolescenti solo dopo il 1998.

Per questo capitolo, al fine di valutare in modo più approfondito i trend di incidenza recenti, sono state condotte ulteriori stime degli APC negli ultimi 2 periodi (1998-2002 e 2003-2008) che, per le classi di età 0-14 e 15-19, si basavano sui dati dei seguenti registri: Brescia, Genova, Mantova, Milano, Sondrio, Varese, Alto Adige, Ferrara, Friuli Venezia Giulia, Modena, Parma, Reggio Emilia, Romagna, Trento, Veneto, Firenze-Prato, Latina, Umbria, Napoli, Ra-

### Background

*The AIRTUM monograph devoted to cancer in children published in 2008<sup>1</sup> reported a significant increase in incidence rates, which rose by an average of 2% per year between 1988 and 2002. The overall increase in annual percent change (APC) reflected significant upward trends in all three major types of malignancies: leukaemia (APC: +1.6%), lymphoma (APC: +4.6%), and central nervous system (CNS) (APC: +2%), with similar patterns in boys and girls. Similar increases in cancer incidence in children have been reported in several high-resource Countries over the last 30 years.<sup>2</sup>*

### Aims and methods

*In this monograph, we present an update of the estimates in Italy for the same population monitored since 1988 (pool 1988-2008, including 11 registries, and 21% of the Italian population, see «Materials and methods», pp. 14-24). Additional statistical analyses were conducted including registries which started up in the 1990s, making three 5-year periods available for analysis (pool 1993-2008, including 28% of the population). The increased size of the monitored population also allowed us to systematically examine time trends in adolescents, based on the pool of 17 registries (3 time periods), since specialized registries monitoring a longer period only extended registration to adolescents after 1998.*

*For this chapter, in order to assess recent trends in more detail, we also computed APCs over the more recent periods (1998-2002 and 2003-2008), including for both the 0-14 and 15-19 age groups the following registries: Brescia, Genova, Mantova, Milano, Sondrio, Varese, Alto Adige, Ferrara, Friuli Venezia Giulia, Modena, Parma, Reggio Emilia, Romagna, Trento, Veneto, Firenze-Prato, Latina, Umbria, Napoli, Ragusa, Salerno, Sassari, Siracusa, Piemonte childhood and adolescent registry, Marche childhood and adolescent registry. This dataset included 25 registries, representing 37% of the Italian population aged 0-19 years.*

*Specific estimates of time trends were conducted, based on annual incidence rates, to test whether trends were constant in*

gusa, Salerno, Sassari, Siracusa, i registri specializzati (pediatrici e adolescenti) del Piemonte e delle Marche. Queste analisi hanno incluso 25 registri e il 37% della popolazione italiana di età compresa tra 0 e 19 anni.

Le stime dei trend temporali sono state effettuate sulla base dei tassi di incidenza annuali, in modo da far emergere eventuali cambiamenti statisticamente significativi nel periodo considerato. I metodi utilizzati hanno l'obiettivo di valutare se i cambiamenti di inclinazione delle curve sono compatibili o meno con variazioni di incidenza casuali. Le variazioni dei tassi nel tempo sono state sintetizzate attraverso le stime delle variazioni percentuali medie annue. Tuttavia, nel caso i cambiamenti non siano costanti e continui lungo tutto il periodo di osservazione, gli APC potrebbero essere poco indicativi dell'andamento complessivo in quanto rappresentano una media di andamenti contrastanti (aumenti e diminuzioni o viceversa).<sup>3</sup> Per identificare cambiamenti statisticamente significativi nei trend temporali (*joinpoint*), sono stati utilizzati i modelli *joinpoint*<sup>4</sup> che, attraverso un software specifico,<sup>5</sup> hanno consentito di effettuare le stime degli APC. Le stime sono state ottenute utilizzando i modelli log-lineari, con l'assunzione che la variazione percentuale annua sia costante (APC fissi). Nei casi in cui i tassi abbiano valori molto diversi e si vogliono confrontare trend tra diversi gruppi di età o tra diverse sedi tumorali, l'utilizzo dei modelli log-lineari è vantaggioso poiché consente di usare una misura utile all'effettuazione di confronti tra scale molto diverse (per esempio, il confronto di andamenti nei tumori rari e in quelli frequenti).<sup>5</sup> Tutte le stime ottenute dai modelli sono state pesate sull'errore standard dei tassi di incidenza annuali. Gli intervalli di confidenza al livello convenzionale del 95% (IC95%) che non includono lo 0 (nessuna variazione nel tempo) indicano variazioni considerate statisticamente significative e interpretate come indicative della presenza di un fenomeno reale. Per consentire la stima degli APC nel caso non sia stato registrato nessun caso in un singolo anno di calendario per qualche sede o classe di età, è stato imputato un valore di incidenza di 0,01 per milione e un corrispondente errore standard calcolato ipotizzando la presenza di un caso in quello strato.<sup>5</sup>

Le analisi statistiche sono state condotte separatamente per i bambini (0-14 anni) e gli adolescenti per ciascuna sede e in fasce di età più ristrette (<1 anno, 1-4, 5-9, 10-14) per l'insieme di tutte le sedi tumorali.

Per ridurre l'impatto dell'instabilità casuale, le stime degli APC sono state presentate per i sottotipi tumorali (secondo la classificazione ICCC) con oltre 100 casi nel periodo 1988-2008 (>5 l'anno) o oltre 50 casi per le analisi relative al 1998-2008. Per lo stesso motivo, i risultati (APC e stime *joinpoint*) per sesso sono stati presentati solo negli strati con oltre 100 casi in uno dei sessi.

*the overall period examined or whether apparent changes in trends were statistically significant. This method tests whether changes in the regression slope are compatible with chance variation. Time trends are summarized by the APC estimates. However, if change is not constant over the whole period examined, the APC value is misleading, since it is an average of positive (increasing) and negative (decreasing) trends.<sup>3</sup> We thus applied joinpoint models<sup>4</sup> using joinpoint software<sup>5</sup> to identify significant breakpoints in trends and to obtain separate estimates of APC on the time segments identified. Log-linear models were used under the assumption that rates change at a constant percent rate per year (i.e., fixed APC). When comparing trends across age groups or across cancer sites where the rates are very different, the advantage of a log-linear model is that the APC is a metric helpful in the comparison of widely different scales (e.g., for rare as well as for common cancers).<sup>5</sup> Models were weighted on standard error of annual cancer rates. Confidence intervals of APC at the conventional 95% error probability that excludes zero (meaning no variation over time) are considered statistically significant and interpreted as reflecting an underlying real phenomenon. When zero cases were presents in a single calendar year, a rate of 0.01 (per million) was imputed to the estimated annual rate, with a corresponding standard error estimated for one case in the strata.<sup>5</sup>*

*Analyses were conducted separately on children (0-14 years of age) and adolescents, as well as on finer age groups (age <1, 1-4, 5-9, 10-14) for all cancer sites together.*

*Estimates of APC were presented for ICCC cancer groups with more than 100 cases (>5 expected cases/year) in the 1988-2008 period or >50 cases in the 1998-2008 period, to reduce the impact of statistical instability. Similarly, we presented APC and joinpoint results by sex only when >100 cases were reported in one of the two subgroups.*

## Results

*Between 1988 and 2008, a total of 5,709 malignant neoplasms were reported in children aged 0-14 years (boys and girls pooled). Incidence rates in children for all malignant cancers peaked in 1997 (211 cases/million boys and 175 cases/million girls per year), confirming previous observations, and declined thereafter, reaching rates of 161 and 142 cases/million in 2008, in boys and girls respectively. As a consequence, a significant increase in time trends on cancer incidence was detected by joinpoint analysis up to 1997 (APC: +3.2; 95%CI 1.4;5.1), followed by a decline (APC: -1.1; 95%CI -1.4;+0.2), non-statistically significant (table 1). When considered separately, boys and girls did not show significant changes in trends. In addition, analysis on recent trends (1998-2008), based on a larger population, confirmed a statistically significant decreasing pattern for all malignant neoplasms (APC: -1.5; 95%CI -2.4;-0.5), consistent in both sexes (table 3).*

*By 1995, all leukaemias in boys and lymphoblastic leukaemia (boys and girls) had been increasing by 5.7% and 5.6% per*

## Risultati

Nel periodo che va dal 1988 al 2008, nelle aree coperte dai registri italiani (pool 1988-2008) sono stati diagnosticati 5.709 tumori maligni nei bambini di età 0-14 anni (maschi e femmine). Per l'insieme di tutti i tumori maligni, i tassi di incidenza hanno raggiunto un picco nel 1997 (211 casi per milione di bambini e 175 casi per milione di bambine l'anno), confermando le osservazioni precedenti, e hanno mostrato una diminuzione negli anni seguenti, fino a raggiungere nel 2008 valori di 161 e 142 casi per milione (bambini e bambine, rispettivamente). Da queste osservazioni emerge un aumento significativo dei tassi di incidenza per tutti i tumori maligni nel tempo, stimato con le analisi joint-point, fino al 1997 (APC: +3,2; IC95% 1,4;5,1), seguito da una diminuzione non statisticamente significativa (APC: -1,1; IC95% -1,4;0,2) (tabella 1). I trend nei bambini e nelle bambine, considerati separatamente, non hanno mostrato cambiamenti significativi. Le analisi dei trend recenti (1998-2008), basate su una copertura di popolazione più ampia, confermano un trend in diminuzione statisticamente significativo e consistente in entrambi i sessi, nell'ultimo decennio per l'insieme di tutti i tumori (APC: -1,5; IC95% -2,4;-0,5) (tabella 2).

Fino al 1995, tutte le leucemie nei bambini e la leucemia linfoide in entrambi i sessi hanno mostrato aumenti annui del 5,7% e 5,6% (tabella 1). Le leucemie linfoidi (che rappresentano circa l'80% di tutte le leucemie) mostrano, invece, una diminuzione significativa dopo il 1995 (APC: -1,9%; IC95% -3,5;-0,2) mentre le leucemie mieloidi (14% di tutte le leucemie) sono stabili durante l'intero periodo (tabella 1). Nel periodo più recente (1998-2008) è stata osservata una diminuzione statisticamente significativa di leucemie linfoidi, ma solo nei bambini (tabella 2).

Per l'insieme di tutti i linfomi, è stato registrato un aumento fino al 1999, quando è stato raggiunto un tasso di incidenza pari a 29,4 casi per milione di bambini (IC95% 23,6-36,3), con un APC del 6,3% (IC95% 3,6;9,1) nel periodo 1988-1999, seguito da una diminuzione (APC: -3,1; IC95% -6,4;+0,3) (tabella 1). Questo cambio di andamento non è rilevabile (significativo) per i due sottotipi principali analizzati separatamente, a causa della bassa numerosità della casistica (linfomi di Hodgkin: 377 casi; linfomi non-Hodgkin, inclusi i linfomi di Burkitt: 430 casi). L'APC medio per i linfomi per bambini e bambine è stato complessivamente del +3,9% (IC95% 1,6;6,1) per i linfomi di Hodgkin e +1,8% (IC95% 0,1;3,5) per i linfomi non-Hodgkin (tabella 1). Nel periodo 1998-2008 non sono emerse variazioni significative di incidenza per nessun tipo di linfoma (tabella 2).

Nel periodo di osservazione 1988-2008 non sono stati osservati cambiamenti di incidenza per i tumori maligni del sistema nervoso centrale (tabella 1), anche se nel periodo 1998-2008 (con un pool più ampio di registri) questi tumori mostrano una diminuzione significativa (APC: -6%) nei

year, respectively (table 1). For lymphoblastic leukaemia (which accounts for 80% of all leukaemias) the decline following 1995 was significant (APC: -1.9%; 95%CI -3.5;-0.2). Acute myeloid leukaemia (14% of all leukaemias) was stable during the whole period (table 1). A decreasing tendency, statistically significant for boys and for lymphoblastic leukaemias, was confirmed by the recent data (table 2).

For lymphomas overall, incidence reached the highest level in 1999, with a rate of 29.4 cases/million children (95%CI 23.6;36.3) and an APC of 6.3% (95%CI 3.6;9.1) during 1988-1999, followed by a decrease (APC: -3.1; 95%CI -6.4;+0.3) (table 1). The change in slope was not detectable in the two major subgroups of Hodgkin (377 cases) and non-Hodgkin lymphoma (430 cases, including Burkitt's lymphoma) when analysed separately, possibly due to low statistical power. The average APC for boys and girls pooled were +3.9% (95%CI 1.6;6.1) and +1.8% (95%CI 0.1;3.5), respectively (table 1). However, recent data showed no significant variation in incidence rates of any type of lymphoma in the last decade of observation (table 2).

Overall, we observed no changing trends in incidence rates of malignant neoplasms of the central nervous system when the 1988-2008 pool was analysed (table 1). In the period 1998-2008, however, the incidence of malignant CNS tumours decreased significantly (APC: -6%) in children of both sexes (table 2), even if no decline was evident when non-malignant CNS tumours were also considered. These observations seemed at odds with the increase reported in the previous AIRTUM report;<sup>1</sup> however, it can be explained by the downgrade of pilocytic astrocytoma to malignancy of uncertain behaviour in the present monograph, based on the 3<sup>rd</sup> revision of the ICD-O (see «Materials and methods», pp. 14-24). In 1988-2008, the trend was significantly positive for all CNS tumours including non-malignant neoplasms, with an APC of +1.8% (95%CI 0.6;-3.1) (table 1). The increase was largely attributable to the steep rise of low-grade astrocytoma (including benign and borderline gliomas), in the 1990s, probably due to new high-performance diagnostic imaging procedures. The incidence of intracranial and intraspinal embryonal tumours (medulloblastoma and PNET), the most aggressive CNS tumours with no known benign precursor, was rather stable during the 1988-2008 period, with a non-significant APC of +1.4% (95%CI -1.0;+3.9).

In the remaining groups of neoplasms, on the long period of 21 years, we found slight increases only for neuroblastoma, based on 444 cases (APC: +1.9%; 95%CI 0.0;-3.8), and epithelial tumours including melanoma, with an APC of +4.1% (95%CI 1.1;7.2), based on 201 cases (table 1), and no significant decline for any cancer type. No increasing trend was evident during 1998-2008 for specific tumour types (table 2), while renal tumours showed a significant decrease in girls only (APC: -5.9; -10.4;-1.2).

In adolescents (table 3), over the period 1988-2008 the incidence

**Tabella 1.** Casi osservati\*, variazione percentuale annua (APC) totale, intervalli di confidenza al 95% (IC95%), risultanti dall'analisi joinpoint per l'individuazione di cambiamenti nei trend temporali nei bambini (0-14 anni). Periodo 1988-2008 (11 registri, 22% della popolazione italiana).

\* Vengono mostrate le stime di APC per sede o genere nei gruppi con un numero di casi >100. I numeri in grassetto indicano un valore di APC statisticamente significativo (p <0,05).

**Table 1.** Observed cancer cases\*, overall annual percent change (APC), corresponding 95% confidence intervals (95%CI) as a result of joinpoint analyses for the detection of break-points (changes in trends), in children aged 0-14 years. Period 1988-2008 (11 registries, 22% of the Italian population).

\* APC estimates are presented for sites or gender strata including >100 cases. Bold characters indicate statistically significant APC (p <0.05).

CANCER SITES	GENDER	CASES (0-14)	JOINPOINTS DETECTED	PERIOD	APC (95%CI)
<b>All malignant tumours</b>	Total	5 709	1	1988-1997 1997-2008	<b>3.2 (1.4;5.1)</b> 1.1 (-1.4;0.2)
	Boys	3 119	0	1988-2008	0.9 (-0.0;1.8)
	Girls	2 590	0	1988-2008	0.5 (-0.5;1.5)
<b>All malignant tumours and non-malignant of the CNS</b>	Total	6 240	1	1988-1997 1997-2008	<b>3.6 (1.8;5.5)</b> -0.5 (-1.8;0.7)
	Boys	3 406	0	1988-2008	<b>1.3 (0.4;2.2)</b>
	Girls	2 834	0	1988-2008	<b>1.1 (0.1;2.1)</b>
<b>I Leukaemia</b>	Total	1 874	0	1988-2008	0.2 (-0.7;1.2)
	Boys	998	1	1988-1995 1995-2008	<b>5.7 (1.2;10.5)</b> <b>-1.8 (-3.5;-0.1)</b>
	Girls	876	0	1988-2008	0.2 (-1.1;1.6)
<b>Ia Lymphoid leukaemia</b>	Total	1 492	1	1988-1995 1995-2008	<b>5.6 (1.1;10.4)</b> <b>-1.9 (-3.5;-0.2)</b>
	Boys	793	1	1988-1993 1993-2008	<b>12.8 (4.5;21.8)</b> <b>-2.3 (-3.5;-1.0)</b>
	Girls	699	0	1988-2008	0.4 (-0.9;1.8)
<b>Ib Acute myeloid leukaemia</b>	Total	259	0	1988-2008	-0.5 (-2.7;1.7)
	Boys	141	0	1988-2008	0.1 (-2.3;2.6)
	Girls	118	0	1988-2008	-0.0 (-3.0;3.1)
<b>II Lymphoma</b>	Total	911	1	1988-1999 1999-2008	<b>6.3 (3.6;9.1)</b> -3.1 (-6.4;0.3)
	Boys	601	0	1988-2008	<b>2.0 (0.4;3.7)</b>
	Girls	310	0	1988-2008	2.2 (-0.2;4.7)
<b>Ila Hodgkin lymphoma</b>	Total	377	0	1988-2008	<b>3.9 (1.6;6.1)</b>
	Boys	216	0	1988-2008	<b>3.2 (0.7;5.8)</b>
	Girls	161	0	1988-2008	<b>4.2 (0.9;7.6)</b>
<b>Ilb-Ilc non-Hodgkin lymphoma (Burkitt lymphoma included)</b>	Total	430	0	1988-2008	<b>1.8 (0.1;3.5)</b>
	Boys	322	0	1988-2008	1.7 (-0.3;3.7)
	Girls	108	0	1988-2008	0.6 (-2.8;4.1)
<b>III Malignant tumours of the CNS</b>	Total	889	0	1988-2008	-0.8 (-2.5;0.9)
	Boys	482	0	1988-2008	-0.8 (-3.1;1.4)
	Girls	407	0	1988-2008	-0.7 (-2.6;1.3)
<b>IIc Intracranial and intraspinal embryonal tumour</b>	Total	248	0	1988-2008	1.4 (-1.0;3.9)
<b>III All tumours of the CNS</b>	Total	1 420	0	1988-2008	<b>1.8 (0.6;3.1)</b>
	Boys	769	0	1988-2008	1.4 (-0.2;3.0)
	Girls	651	0	1988-2008	<b>2.3 (0.8;3.8)</b>
<b>IV Neuroblastoma and other peripheral nervous cell tumours</b>	Total	444	0	1988-2008	<b>1.9 (0.0;3.8)</b>
	Boys	248	0	1988-2008	1.6 (-1.2;4.5)
	Girls	196	0	1988-2008	1.8 (-0.1;3.6)
<b>V Retinoblastoma</b>	Total	128	0	1988-2008	-0.9 (-3.9;2.3)
<b>VI Renal tumour</b>	Total	287	0	1988-2008	-1.6 (-1.3;4.6)
	Boys	133	0	1988-2008	3.6 (-0.2;7.6)
	Girls	154	0	1988-2008	-0.3 (-3.2;2.8)
<b>VIII Bone tumour</b>	Total	312	0	1988-2008	0.2 (-2.2;2.6)
	Boys	157	0	1988-2008	0.8 (-1.7;3.4)
	Girls	155	0	1988-2008	-0.1 (-3.0;2.9)
<b>VIIIa Osteosarcoma</b>	Total	140	0	1988-2008	0.3 (-3.0;3.6)
<b>VIIIc Ewing tumour and related sarcomas of the bone</b>	Total	141	0	1988-2008	2.3 (-1.4;6.1)
<b>IX Soft tissue and other extraosseus sarcomas</b>	Total	350	0	1988-2008	0.9 (-0.9;2.7)
	Boys	197	0	1988-2008	0.4 (-2.0;2.8)
	Girls	153	0	1988-2008	0.5 (-3.2;4.3)
<b>IXa Rhabdomyosarcoma</b>	Total	179	0	1988-2008	-0.6 (-2.6;1.5)
<b>X Germ cell tumour, trophoblastic tumour, and neoplasms of the gonads</b>	Total	178	0	1988-2008	1.1 (-1.1;3.3)
<b>XI Other epithelial neoplasms and melanoma</b>	Total	201	0	1988-2008	<b>4.1 (1.1;7.2)</b>

CANCER SITES	GENDER	0-14 YEARS		15-19 YEARS	
		Cases	APC (95%CI)	Cases	APC (95%CI)
All malignant tumours	Total	5 047	<b>-1.5 (-2.4;-0.5)</b>	2 690	0.6 (-0.5;1.7)
	Boys	2 828	-1.1 (-2.6;0.5)	1 456	-0.6 (-2.2;1.0)
	Girls	2 219	<b>-2.1 (-4.0;-0.3)</b>	1 234	<b>2.2 (0.1;4.2)</b>
All malignant tumours and non-malignant of the CNS	Total	5 457	-0.9 (-1.7;0.0)	2 792	0.7 (-0.4;1.9)
	Boys	3 035	-0.6 (-2.0;0.9)	1 508	-0.6 (-2.2;1.0)
	Girls	2 422	-1.3 (-3.1;0.6)	1 284	<b>2.4 (0.3;4.6)</b>
I Leukaemia	Total	1 635	-1.7 (-4.3;0.9)	309	0.1 (-5.6;6.2)
	Boys	918	<b>-2.8 (-5.1;-0.4)</b>	182	-2.2 (-7.7;3.5)
	Girls	717	-0.5 (-4.6;3.8)	127	3.2 (-4.6;11.6)
Ia Lymphoid leukaemia	Total	1 296	-1.8 (-4.6;1.0)	153	0.3 (-6.2;7.3)
	Boys	721	<b>-3.2 (-5.9;-0.4)</b>	97	-0.1 (-5.9;6.1)
	Girls	575	-0.3 (-4.4;4.0)	56	0.6 (-10.3;12.8)
Ib Acute myeloid leukaemia	Total	220	-1.6 (-6.8;3.9)	86	-0.1 (-5.9;6.0)
	Boys	124	0.8 (-4.9;6.9)	49	-4.1 (-12.0;4.6)
	Girls	96	-3.5 (-11.3;4.9)	37	4.6 (-3.1;12.9)
II Lymphoma	Total	829	-1.0 (-3.2;1.1)	891	1.1 (-0.6;2.8)
	Boys	537	-0.2 (-3.2;2.8)	470	-0.1 (-3.0;2.8)
	Girls	292	<b>-2.7 (-5.3;0.0)</b>	421	2.6 (-0.4;5.8)
IIa Hodgkin lymphoma	Total	350	-0.2 (-4.2;3.9)	644	0.5 (-2.0;3.0)
	Boys	194	-1.4 (-5.1;2.3)	313	-1.0 (-4.2;2.4)
	Girls	156	1.5 (-3.6;6.8)	331	2.1 (-1.2;5.5)
IIb-IIc non-Hodgkin lymphoma (Burkitt lymphoma included)	Total	385	-2.6 (-5.4;0.4)	221	2.6 (-3.2;8.7)
	Boys	280	-0.8 (-5.1;3.7)	140	0.7 (-6.2;8.0)
	Girls	105	<b>-8.4 (-15.0;-1.3)</b>	81	5.5 (-2.6;14.2)
III Malignant tumours of the CNS	Total	746	<b>-5.9 (-9.3;-2.4)</b>	174	1.3 (-3.6;6.4)
	Boys	421	<b>-6.5 (-11.2;-1.7)</b>	96	1.4 (-7.5;11.2)
	Girls	325	<b>-5.0 (-9.4;-0.4)</b>	78	2.1 (-5.2;10.0)
III All tumours of the CNS	Total	1 156	-1.4 (-3.7;0.9)	276	2.1 (-2.0;6.4)
	Boys	628	-2.6 (-5.4;0.2)	148	0.6 (-6.0;7.7)
	Girls	528	0.0 (-3.2;3.3)	128	4.4 (-0.9;9.9)
IV Neuroblastoma	Total	387	-1.1 (-5.3;3.3)	10	-
	Boys	215	-0.2 (-5.8;5.7)	4	-
	Girls	172	-1.6 (-6.2;3.3)	6	-
V Retinoblastoma	Total	110	1.6 (-4.7;8.3)	0	-
	Boys	58	2.9 (-6.7;13.4)	0	-
	Girls	52	-1.5 (-10.5;8.4)	0	-
VI Renal tumour	Total	259	-1.5 (-5.5;2.8)	12	-
	Boys	118	4.0 (-0.1;8.2)	7	-
	Girls	141	<b>-5.9 (-10.4;-1.2)</b>	5	-
VII Hepatic tumour	Total	54	1.2 (-7.9;11.3)	10	-
VIII Bone tumour	Total	241	0.2 (-9.4;10.8)	145	-1.9 (-6.6;3.1)
	Boys	131	3.2 (-6.2;13.6)	99	2.3 (-3.7;8.6)
	Girls	110	-2.1 (-12.9;10.1)	46	<b>-11.4 (-20.1;-1.8)</b>
IX Soft tissue and other extraosseous sarcomas	Total	291	3.3 (-1.6;8.4)	164	0.5 (-6.6;8.1)
	Boys	162	5.4 (-2.6;14.0)	101	1.7 (-7.3;11.6)
	Girls	129	-0.9 (-6.4;4.9)	63	-2.3 (-9.5;5.5)
X Germ cell tumour, trophoblastic tumour, and neoplasms of the gonads	Total	149	0.4 (-3.0;4.0)	292	-2.6 (-6.6;1.6)
	Boys	74	0.4 (-6.6;7.9)	220	-3.4 (-9.0;2.4)
	Girls	75	2.7 (-6.3;12.6)	72	-0.8 (-7.4;6.4)
XI Other epithelial neoplasms and melanoma	Total	237	1.7 (-4.7;8.6)	630	3.2 (-0.2;6.7)
	Boys	103	3.2 (-3.9;10.8)	244	0.5 (-4.1;5.3)
	Girls	134	0.4 (-6.5;7.8)	386	<b>5.0 (1.1;9.1)</b>
XIb Thyroid carcinoma	Total	82	9.4 (-0.6;20.5)	251	<b>7.9 (2.2;14.0)</b>
	Boys	31	-	70	2.6 (-2.1;7.6)
	Girls	51	-	181	<b>9.7 (2.8;17.1)</b>
XIc Melanoma	Total	49	-	180	3.1 (-3.3;9.8)
	Boys	19	-	75	2.5 (-5.5;11.2)
	Girls	30	-	105	4.2 (-3.4;12.4)

**Tabella 2.** Casi osservati\*, variazione percentuale annua (APC) totale, intervalli di confidenza al 95% (IC95%), risultanti dall'analisi joinpoint per l'individuazione di cambiamenti nei trend temporali in bambini e adolescenti (0-19 anni). Periodo 1998-2008 (25 registri, 37% della popolazione italiana).

\*Vengono mostrate le stime di APC per sede o genere nei gruppi con un numero di casi >50. I numeri in grassetto indicano un valore di APC statisticamente significativo (p < 0,05).

**Table 2.** Observed cancer cases\*, overall annual percent change (APC), corresponding 95% confidence intervals (95%CI) as a result of joinpoint analyses, in children and adolescents (0-19 years). Period 1998-2008 (25 registries, 37% of the Italian population).

\*APC estimates are presented for sites or gender strata including >50 cases. Bold characters indicate statistically significant APC (p < 0.05).

**Tabella 3.** Casi osservati\*, variazione percentuale annua (APC) totale, intervalli di confidenza al 95% (IC95%), risultanti dall'analisi joinpoint per l'individuazione di cambiamenti nei trend temporali negli adolescenti (15-19 anni). Periodo 1988-2008 (11 registri, 22% della popolazione italiana).

\* Vengono mostrate le stime di APC per sede o genere nei gruppi con un numero di casi >100. I numeri in grassetto indicano un valore di APC statisticamente significativo ( $p < 0,05$ ).

**Table 3.** Observed cancer cases\*, overall annual percent change (APC), corresponding 95% confidence intervals (95%CI) as a result of joinpoint analyses for the detection of breakpoints (changes in trends), in adolescents aged 15-19 years. Period 1988-2008 (11 registries, 22% of the Italian population).

\* APC estimates are presented for sites or gender strata including >100 cases. Bold characters indicate statistically significant APC ( $p < 0.05$ ).

CANCER SITES	GENDER	CASES (15-19)	JOINPOINTS DETECTED	PERIOD	APC (95%CI)
<b>All malignant tumours</b>	Total	2 159	0	1988-2008	<b>2.0 (1.2;2.9)</b>
	Boys	1 184	0	1988-2008	1.3 (-0.1;2.7)
	Girls	975	0	1988-2008	<b>3.0 (1.8;4.2)</b>
<b>All malignant tumors and non-malignant of the CNS</b>	Total	2 277	0	1988-2008	<b>2.1 (1.3;2.9)</b>
	Boys	1 244	0	1988-2008	1.3 (-0.1;2.7)
	Girls	1 033	0	1988-2008	<b>3.1 (2.0;4.3)</b>
<b>I Leukaemia</b>	Total	283	0	1988-2008	-0.7 (-2.8;1.5)
	Boys	175	0	1988-2008	-1.7 (-4.3;1.0)
	Girls	108	0	1988-2008	1.5 (-1.4;4.5)
<b>Ia Lymphoid leukaemia</b>	Total	142	0	1988-2008	<b>-2.4 (-4.4;-0.5)</b>
<b>II Lymphoma</b>	Total	689	0	1988-2008	<b>2.9 (1.5;4.4)</b>
	Boys	373	0	1988-2008	<b>2.0 (0.1;3.8)</b>
	Girls	316	0	1988-2008	<b>4.2 (2.0;6.4)</b>
<b>Ila Hodgkin lymphoma</b>	Total	478	0	1988-2008	<b>3.6 (1.6;5.6)</b>
	Boys	232	0	1988-2008	2.3 (-0.5;5.1)
	Girls	246	0	1988-2008	<b>4.8 (2.4;7.3)</b>
<b>Ilb-Ilc non-Hodgkin lymphoma (Burkitt lymphoma included)</b>	Total	181	0	1988-2008	2.7 (-0.2;5.7)
	Boys	122	0	1988-2008	2.1 (-0.8;5.1)
	Girls	59	-		
<b>III Malignant tumours of the CNS</b>	Total	157	0	1988-2008	-1.3 (-3.5;0.8)
<b>III All tumours of the CNS</b>	Total	275	0	1988-2008	0.8 (-1.1;2.7)
	Boys	146	0	1988-2008	0.5 (-1.8;2.8)
	Girls	129	0	1988-2008	1.1 (-1.5;3.7)
<b>VIII Bone tumour</b>	Total	129	0	1988-2008	-0.7 (-3.5;2.1)
<b>IX Soft tissue and other extraosseus sarcomas</b>	Total	136	0	1988-2008	0.6 (-2.3;3.7)
<b>X Germ cell tumour, trophoblastic tumour, and neoplasms of the gonads</b>	Total	226	0	1988-2008	2.0 (-0.4;4.4)
	Boys	175	0	1988-2008	2.5 (-0.1;5.2)
	Girls	51	-		
<b>XI Other epithelial neoplasms and melanoma</b>	Total	468	0	1988-2008	<b>5.3 (3.3;7.3)</b>
	Boys	179	0	1988-2008	2.6 (-1.1;6.5)
	Girls	289	0	1988-2008	<b>6.1 (3.7;8.6)</b>
<b>XIb Thyroid carcinoma</b>	Total	164	0	1988-2008	<b>6.1 (2.9;9.5)</b>
	Boys	45	-		
	Girls	119	0	1988-2008	<b>7.5 (3.3;11.9)</b>
<b>XId Melanoma</b>	Total	126	0	1988-2008	<b>8.1 (4.6;11.9)</b>

bambini di entrambi i sessi (tabella 2). Tuttavia, non si osserva nessuna diminuzione significativa se si considerano anche i tumori non maligni del sistema nervoso centrale. Queste osservazioni sembrano in contrasto con quanto riportato nella precedente monografia AIRTUM,<sup>1</sup> ma possono essere spiegate dalla modifica di classificazione degli astrocitomi pilocitici che sono passati nella definizione di tumori a malignità incerta, secondo la terza revisione della classificazione ICD-O utilizzata in questa monografia (vd. «Materiali e metodi», pp. 14-24). Infatti, durante il 1988-2008 il trend crescente diventa significativo per i tumori dell'SNC se si includono i non maligni con un APC uguale a +1,8% (IC95% 0,6;3,1) (tabella 1). Questo aumento è in larga misura attribuibile al notevole aumento degli astrocitomi di basso grado registrato negli anni Novanta, che includono i

of all malignant neoplasms increased by an average +2.0% per year (95%CI 1.2;2.9). This upward trend was largely due to marked increases in lymphomas (boys and girls APC: +2.9%; 95%CI 1.5;4.4), particularly the Hodgkin subtype (APC: +3.6%; 95%CI 1.6;5.6) which appeared more marked in girls (APC: +4.8%), and epithelial neoplasms, showing an APC of +5.3% (95%CI 3.3;7.3). Among epithelial cancers, thyroid carcinoma rose by +6.1% per year (95%CI 2.9;9.5) and the rise appeared steeper in girls, with an APC of +7.5% (95%CI 3.3;11.9). The annual change in incidence rates of melanoma (126 cases) was +5.3% (95%CI 2.3;8.3), statistically significant even in each sex, although based on a small number of cases (data not shown in tables).

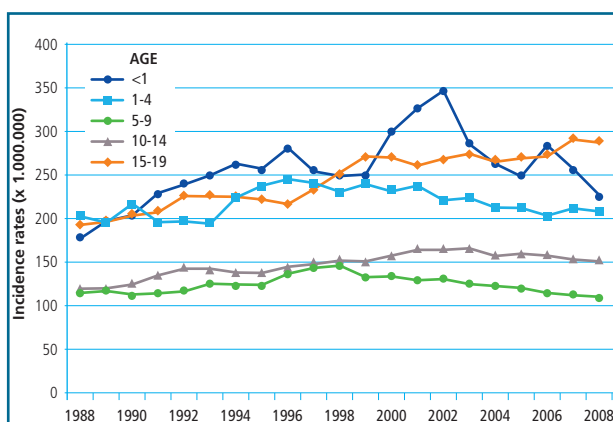
Trends of all malignant neoplasms between 1988 and 2008 by finer age groups are shown in figure 1, together with the

gliomi benigni e borderline, probabilmente spiegabile con l'introduzione di più efficienti procedure diagnostiche (*high-performance imaging*). L'incidenza dei tumori intracranici ed embrionali intraspirali (medulloblastoma e PNET), cioè le forme più aggressive di tumore dell'SNC che non presentano precursori benigni noti, è stabile nel periodo 1988-2008 con un APC di +1,4% (IC95% -1,0;+3,9).

Per le rimanenti neoplasie analizzate nel periodo 1988-2008, è emerso un leggero aumento di incidenza solo per il neuroblastoma (444 casi; APC: +1,9%; IC95% 0,0;3,8) e per i tumori epiteliali incluso il melanoma per cui sono stati registrati 201 casi (APC: +4,1%; IC95% 1,1;7,2) (tabella 1); per nessuna sede tumorale è invece emersa una diminuzione significativa. Nel periodo 1998-2008, al contrario, non sono stati registrati aumenti significativi di incidenza per nessuna sede tumorale (tabella 2), mentre una diminuzione è stata osservata per i tumori renali, ma solo per le bambine (APC: -5,9; IC95% -10,4;-1,2).

Negli adolescenti l'incidenza di tutti i tumori maligni è aumentata in media del 2,0% l'anno (IC95% 1,2;2,9) durante il periodo 1988-2008 (tabella 3). Questo andamento crescente è in gran parte dovuto al notevole aumento dei linfomi e dei tumori epiteliali. I linfomi hanno mostrato un APC del +2,9% (IC95% 1,5;4,4 maschi e femmine), in particolare quelli di Hodgkin (APC: +3,6%; IC95% 1,6;5,6) che mostrano un forte aumento nelle ragazze (APC: +4,8%). I tumori epiteliali sono quelli che hanno registrato il più forte aumento, con un APC di +5,3% (IC95% 3,3;7,3). Tra questi, l'incidenza di carcinomi della tiroide è aumentata in media del 6,1% l'anno (IC95% 2,9;9,5), in particolare tra le ragazze (APC: +7,5%; IC95 3,3;11,9). Il cambiamento annuo di incidenza dei melanomi è stato anch'esso significativo (APC: +5,3%; IC95% 2,3;8,3), anche prendendo in considerazione ciascuno dei sessi, nonostante la numerosità limitata (126 casi nel periodo 1988-2008, dati non presenti in tabella).

La figura 1 mostra gli andamenti temporali dell'incidenza di tutte le neoplasie maligne nel periodo 1988-2008 con un maggior dettaglio di età. L'aumento di incidenza nei bambini sotto l'anno di età (587 casi) è confermato, anche se non è statisticamente significativo (APC: +1,6%; IC95% -0,1;+3,4), con un picco di circa 350 casi per milione intorno al 2001 e un tasso di incidenza che nel 2008 torna ai livelli del 1990 (<200 casi per milione). Non emerge una tendenza evidente nemmeno per i bambini tra 1 e 4 anni di età (1953 casi; APC: +0,3%; IC95% -0,8;+1,4). Fino al 1997 è stato osservato un moderato ma statisticamente significativo aumento di incidenza per tutti i tumori nei bambini tra 5 e 9 anni di età (APC: +3,3%; IC95% 0,8;5,8), seguito da una diminuzione nel periodo 1997-2008 (APC: -2,2%; IC95% -4,0;0,4). I tassi di incidenza sono aumentati dell'1,5% l'anno (IC95% 0,8;2,1) nella classe di età 10-14, con un picco non statisticamente significativo nel 2004, e in modo simile aumenta l'incidenza negli adolescenti del 2,0% l'anno (figura 1 e tabella 3).



AGE (YEARS)	CASES (No.)	JOINPOINTS DETECTED	PERIOD	APC (95%CI)
0	587	0	1988-2008	1.6 (-0.1;3.4)
1-4	1 953	0	1988-2008	0.3 (-0.8;1.4)
5-9	1 398	1	1988-1997 1997-2008	<b>3.3 (0.8;5.8)</b> -2.2 (-4.0;0.4)
10-14	1 771	0	1988-2008	<b>1.5 (0.8;2.1)</b>
15-19	2 159	0	1988-2008	<b>2.0 (1.2;2.9)</b>

**Figura 1.** Tassi di incidenza\* di tutte le neoplasie maligne in Italia di bambini e adolescenti e variazione percentuale annua (APC) con intervallo di confidenza al 95% (IC95%) per fascia d'età, risultante dall'analisi joinpoint per l'individuazione delle variazioni temporali. Periodo 1988-2008 (11 registri, 22% della popolazione italiana).

\* Per milione, riportati come media mobile su 3 anni dei tassi di incidenza per fasce d'età, considerando la mediana della fascia d'età, data la bassa numerosità dei casi per anno.

**Figure 1.** Incidence rates\* of all malignant neoplasms in Italian children and adolescents and annual percent changes (APC) with 95% confidence intervals (CI) by age group, as a result of joinpoint analyses for the detection of breakpoints (changes in trends). Period 1988-2008 (11 registries, 22% of the Italian population).

\* Per million, plotted as three-year moving average of age-specific incidence rates by centring on the mid-year, since the annual case numbers are small.

*results of joinpoint analyses. The increase in cancer incidence in infants (<1 year of age, 587 cases) was confirmed (APC: +1.6%; 95%CI -0.1;+3.4), even if not statistically significant, with a peak of approximately 350 cases per million at 2001 and the rate in 2008 (<200 cases/1,000,000) reached the values observed around 1990. No clear pattern emerged for children in the age group 1-4 years, either (1,953 cases; APC: +0.3%; 95%CI -0.8;+1.4).*

*A moderate increase was observed for all neoplasms in children aged 5-9 years until 1997 (APC: +3.3% over 1988-1997), followed by a statistically significant decrease (APC: -2.2% over 1997-2008). In the 10-14 years age group, rates increased yearly by +1.5% (95%CI 0.8-2.1, with a non-significant peak in 2004), similarly to results reported in adolescents (APC: +2.0%), as previously described (figure 1 and table 3).*

## Discussione

I risultati di queste analisi relative ai bambini fino a 14 anni di età hanno mostrato che, dopo un significativo aumento di incidenza di patologie neoplastiche (+3% l'anno) dalla fine degli anni Ottanta alla fine degli anni Novanta, documentato anche dalla precedente monografia,<sup>1</sup> i tassi di incidenza hanno iniziato a diminuire di circa l'1% l'anno nell'ultima decade di osservazione. L'aumento registrato nel passato è stato determinato principalmente dall'aumento delle incidenze di tumori ematologici, in particolare leucemie linfoidi e linfomi, e di gliomi a basso grado dell'SNC.

Dal 1998 in poi, utilizzando una popolazione più ampia, non si è osservato per alcuna sede un aumento significativo di incidenza. La limitata numerosità della casistica non permette di trarre conclusioni definitive per le sedi tumorali meno frequenti. Negli adolescenti (15-19 anni) l'incidenza per tutti i tumori maligni fa registrare un aumento annuo del 2% nel 1998-2008, più accentuato che nell'intero periodo, attribuibile, particolarmente nelle adolescenti, ai linfomi di Hodgkin, all'aumento di tumori della tiroide e ai melanomi. I tumori della tiroide e il melanoma mostrano un continuo aumento che persiste da 20 anni e non suggerisce segnali di recenti attenuazioni. Questi andamenti sono particolarmente marcati nelle adolescenti, tanto da far sì che i tassi di incidenza nel periodo più recente superino quelli dei maschi (vd. scheda «tutti i tumori», 15-19 anni, pp. 160-161). Questo fenomeno merita studi specifici in grado di valutare il ruolo dell'aumentata intensità diagnostica e/o dell'esposizione a possibili agenti causali durante l'infanzia. Va ricordato che l'analisi dei trend temporali di incidenza dei tumori della tiroide nelle donne adulte mostra un aumento ancor più marcato che nelle ragazze, con un picco tra i 45 e 49 anni di età (APC >10%), tale da suggerire un ruolo molto più rilevante dell'intensificazione della sorveglianza medica, piuttosto che un effetto a esposizioni ambientali a radiazioni ionizzanti oppure il coinvolgimento di esposizioni legate allo stile di vita.<sup>6-8</sup>

Numerosi fattori potrebbero spiegare i trend temporali di incidenza osservati sotto i 20 anni di età. I miglioramenti nell'accuratezza e nell'attenzione diagnostica che hanno consentito miglioramenti delle possibilità diagnostiche nella pratica medica hanno sicuramente contribuito almeno in parte ai cambiamenti registrati alla fine del secolo scorso, specialmente per i tumori del SNC.<sup>9-16</sup> La possibilità che alcune variazioni in sottogruppi di popolazione possano essere spiegate dall'aumentata intensità di investigazione clinica è stata proposta anche per le leucemie linfoidi<sup>17</sup> e potrebbe spiegare anche le variazioni temporali. La stabilizzazione recente (1998-2008) dei tassi di incidenza per la maggior parte delle sedi, tranne che per i tumori della tiroide e i melanomi, potrebbe trovare fondamento in questa ipotesi. D'altronde, non è consistente con un artefatto dovuto all'intensità degli accertamenti la recente (1998-2008) diminuzione delle leucemie nei bambini, dei linfomi non-Hodgkin nelle bambine e dei tumori maligni

## Discussion

*The study revealed that in children aged 0-14 years, after a previously reported<sup>1</sup> significant increase in cancer incidence (+3% per year) from the late 1980s to the late 1990s, overall rates began to decline annually by 1% in the last decade of observation. The past increase was driven by increases in haematological malignancies, particularly lymphoblastic leukaemia and lymphomas, and in low-grade gliomas of the CNS.*

*No significant upward trend was found in the last decade of observation, based on a larger population, but the small numbers still do not permit any firm conclusions for the less common cancer types. Conversely, we reported continuing steep increases in incidence of all malignant neoplasms (APC: +2%) emerged in 1998-2008, more pronounced than in the all period examined. This increase is attributable, particularly for adolescent girls, to increase in incidence of Hodgkin lymphoma, thyroid carcinoma, and melanomas. Thyroid carcinoma and melanoma in adolescents showed upward trends that persisted over 20 years, with no sign of recent weakening. The trends were particularly marked in girls, and led their all-site rate in 2008 to surpass that of boys. This phenomenon deserves ad hoc studies to evaluate the role of increased diagnostic ascertainment and exposure to causative agents in children. It should be noted that analyses of time trends for thyroid cancer in adult women showed an even steeper continuing increase than in girls, which peaked at age 45-49 years (APC >10%) supporting a major impact of medical surveillance rather than an effect of exposure to environmental ionizing radiation or lifestyle factors.<sup>6-8</sup>*

*Several factors may have contributed to the observed time trends of cancer incidence below the age of 20 years; improved diagnostic accuracy coupled with greater attention and enhanced diagnostic capacity in medical practice certainly contributed to some changes, in particular for CNS tumours, at the end of the past century.<sup>9-16</sup> The possibility that certain differences in population subgroups might be explained by varying degrees of clinical investigation has been proposed also for lymphoblastic leukaemia<sup>17</sup> and could apply to differences over time as well. The recent (1998-2008) stabilization of rates, with the exception of thyroid cancer and melanoma, would be consistent with increased ascertainment rates. What was not consistent with an ascertainment artefact was the recent decline of leukaemia in boys, non-Hodgkin lymphoma in girls, CNS tumours in both sexes, and heterogeneous patterns by sex and age. Moreover, we can exclude that data quality (completeness of registrations) may account for the lower rates recorded in the most recent period, since it was shown that effects of changes in diagnosis and registration correlated positively with cancer incidence rates.<sup>6</sup> The quality standard of Italian cancer registries improved over time, as shown in the chapter «Materials and methods» (pp. 14-24), and the declines were consistent across all registries, the 11 most experienced ones, that have been operating since the 1980s, as well as the more recent ones.*

*Some limitations of cancer registry data might, however, have*



dell'SNC in entrambi i sessi, oltre che l'eterogeneità di alcuni andamenti per sesso e classi di età. Quello che possiamo escludere, tuttavia, è che la qualità dei dati e la completezza della registrazione possano aver contribuito alla diminuzione dei tassi di incidenza registrati nel periodo recente, in considerazione della correlazione positiva tra cambiamenti della modalità di registrazione dei tumori infantili e dell'incidenza.<sup>16</sup> Inoltre, è stato mostrato che gli indicatori di qualità dei registri tumori italiani sono migliorati nel corso del tempo (vd. «Materiali e metodi», pp. 14-24), mentre le diminuzioni di incidenza dei tumori pediatrici sono simili nei diversi registri tumori, sia per gli 11 attivi dagli anni Ottanta, sia per i più recenti.

Nell'interpretazione dei risultati vanno tenuti in considerazione alcuni possibili limiti dei dati raccolti dai registri tumori.<sup>18,19</sup> In particolare, per quanto riguarda l'analisi dei trend temporali, la presenza di un limitato potere statistico (pochi casi) per alcune sedi o gruppi di età rende le analisi statistiche poco sensibili nella ricerca di cambiamenti di incidenza. Un altro possibile limite dei nostri risultati, specie per il periodo di osservazione lungo (1988-2008), è la possibilità che non siano completamente rappresentativi degli andamenti per l'intero Paese. Va notato, comunque, che i risultati ottenuti dal pool dei registri tumori attivi nel 1998-2008 (che coprono il 37% della popolazione italiana) sono consistenti e corroborano le conclusioni ottenute utilizzando i registri di lungo periodo che includevano solo il 22% della popolazione italiana di bambini e adolescenti.

## Conclusioni

I dati dei registri tumori italiani hanno mostrato un aumento di incidenza dei tumori pediatrici fino alla fine degli anni Novanta, seguita da una piccola ma significativa diminuzione nel primo decennio di questo secolo. In considerazione del fatto che non si è ben compreso quali siano le cause di questi andamenti, i trend presentati nella monografia forniscono importanti evidenze descrittive di cui la ricerca eziologica dovrebbe tener conto nella verifica delle ipotesi sulle possibili cause di queste malattie (vd. «Cause e fattori di rischio», pp. 234-254).

*affected our findings.<sup>18</sup> In particular, concerning time trend analysis, low statistical power for some cancer types, or age sub-groups, implied low sensitivity with respect to the detection of changes. Another possible limitation was that some results, in particular for the long term period (1988-2008), may not be fully representative of the entire Country. However, the results from a larger pool of cancer registries, covering 37% of the Italian population in 1998-2008, were largely consistent, and corroborated the findings obtained using the long term database which includes only 22% of Italian children and adolescents.*

## Conclusions

*Data from Italian cancer registries showed an increase in cancer incidence in children until the late 1990s, followed by a slight but significant decline in the 2000s. Since the reasons of these rate changes are not well understood, the reported trends provide important descriptive evidence which aetiological research should take into account when evaluating the current hypotheses on putative causes of these diseases (see «Causes and risk factors», pp. 234-254).*

## BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. Airtum Working Group. Italian cancer figures Report 2008, Childhood cancer: incidence, survival, trend. *Epidemiol Prev* 2008;32(2) Suppl 2:1-111.
2. Kaatsch P, Steliarova-Foucher E, Crocetti E, Magnani C, Spix C, Zambon P. Time trends of cancer incidence in European children (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;42(13):1961-71.
3. Clegg LX, Hankey BF, Tiwari R, Feuer EJ, Edwards BK. Estimating average annual percent change in trend analysis. *Stat Med* 2009;28(29):3670-82.
4. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000;19(3):335-51 (Erratum in: *Stat Med* 2001;20(4):655).
5. National Cancer Institute. Joinpoint Regression Program, Version 3.5.3. May 2012; Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute. Available at: <http://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>
6. Steliarova-Foucher E, Stiller CA, Pukkala E, Lacour B, Plesko I, Parkin DM. Thyroid cancer incidence and survival among European children and adolescents (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006b;42(13):2150-69.
7. Dal Maso L, Lise M, Zambon P et al; AIRTUM Working Group. Incidence of thyroid cancer in Italy, 1991-2005: time trends and age-period-cohort effects. *Ann Oncol* 2011;22(4):957-63.
8. Lise M, Franceschi S, Buzzoni C et al for AIRTUM Working Group. Changes in the incidence of thyroid cancer between 1991 and 2005 in Italy: a geographical analysis. *Thyroid* 2012;22(1):27-34.
9. Clavel J, Steliarova-Foucher E, Berger C, Danon S, Valerianova Z. Hodgkin's disease incidence and survival in European children and adolescents (1978-1997): report from the Automated Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;42(13):2037-49.
10. Izarzugaza MI, Steliarova-Foucher E, Martos MC, Zivkovic S. Non-Hodgkin's lymphoma incidence and survival in European children and adolescents (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;42(13):2050-63.
11. Pritchard-Jones K, Kaatsch P, Steliarova-Foucher E, Stiller CA, Coebergh JW. Cancer in children and adolescents in Europe: developments over 20 years and future challenges. *Eur J Cancer* 2006;42(13):2183-90.
12. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev* 2010;36(4):277-85.
13. Rosychuk RJ, Witol A, Stobart K. Childhood cancer trends in a western Canadian province: a population-based 22-year retrospective study. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55(7):1348-55.
14. Torres P, Galán Y, Lence J, García M, Lezcano M, Fernández L. Childhood cancer incidence in Cuba, 2001 to 2003. *MEDICC Rev* 2010;12(2):19-25.
15. Gagnière B, Tron I, Guillois-Bécel Y, Gourvellec G, Le Gall E, Gaudemer V. Childhood cancer incidence in French Brittany, 1991-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2012;60(3):213-20.
16. Kroll ME, Carpenter ML, Murphy MF, Stiller CA. Effects of changes in diagnosis and registration on time trends in recorded childhood cancer incidence in Great Britain. *Br J Cancer* 2012;107(7):1159-62.
17. Kroll ME, Murphy MF, Carpenter LM, Stiller CA. Childhood cancer registration in Britain: capture-recapture estimates of completeness of ascertainment. *Br J Cancer* 2011;104(7):1227-33.
18. Steliarova-Foucher E, Kaatsch P, Lacour B et al. Quality, comparability and methods of analysis of data on childhood cancer in Europe (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006a;42(13):1915-51.
19. Parkin DM, Bray F. Evaluation of data quality in the cancer registry: principles and methods Part II. Completeness. *Eur J Cancer* 2009;45(5):756-64.