

## Capitolo 1.4

# Incidenza dei tumori infantili (0-14 anni), 2003-2008

## Cancer incidence in children (0-14 years), 2003-2008

Nei sei anni di registrazione (2003-2008) che si aggiungono all'ultima analisi dei dati AIRTUM,<sup>1</sup> nelle aree coperte da registri sono stati identificati 2.855 nuovi casi di tumore maligno; nella fascia d'età 0-14 anni il tasso medio annuale di incidenza, standardizzato sulla popolazione europea (ASRE), è stato di 164 nuovi casi per milione di bambini (IC95% 158-170), 178 nei maschi (IC95% 169-187) e 150 nelle femmine (IC95% 142-158); il rapporto maschi/femmine rilevato è pari a 1,2. Se si tiene conto anche dei tumori non maligni del sistema nervoso centrale (SNC), di cui l'astrocitoma pilocitico rappresenta il 45% ed era incluso nella precedente monografia (vd «Materiali e metodi», pp. 14-24), i tassi salgono a 193 nei maschi e 166 nelle femmine, per una media di 180 per milione (IC95% 174-186), statisticamente pari al tasso del periodo precedente (182; IC95% 168-196)<sup>1</sup> quando i tassi erano in crescita. I valori più recenti confermano il cambio di tendenza che è ora compatibile con un andamento stazionario (vd «Trend di incidenza», pp. 175-184).

Il **rischio cumulativo** fra 0 e 14 anni è di 2,4‰ (IC95% 2.3-2.5), cioè 1 su 413 nuovi nati si ammaleranno di tumore prima di compiere 15 anni; per confronto la probabilità di morire (tutte le cause) fra 0 e 14 anni in Italia per i nati nel 2008 è di 5,4‰ che scende a 1,8‰ se si esclude il primo anno d'età.<sup>2</sup> In Europa i tumori sono la prima causa di morte per malattia fra 1 e 14 anni d'età e la seconda dopo cause esterne (traumatismi, inclusi sinistri stradali e avvelenamenti).<sup>3</sup> Nello stesso gruppo d'età, che esclude complicanze del parto e del periodo perinatale, in Italia nel 2008 i tumori sono stati la prima causa di morte in assoluto, 27% dei decessi contro il 22% dovuto a cause esterne.<sup>4</sup> Quindi, pur essendo un evento raro in termini assoluti, è fra i più frequenti eventi gravi nel bambino.

A livello internazionale, rispetto alla patologia neoplastica nell'adulto, le **variazioni geografiche** osservate nei bambini nei Paesi occidentali sono molto meno marcate; ciononostante nell'ultima pubblicazione sistematica di dati di incidenza nel mondo, riferita al periodo 1998-2002,<sup>5</sup> diversi registri italiani

*During the six years of monitoring that add to the last published analysis of AIRTUM data,<sup>1</sup> cancer registries recorded 2,855 new cases of malignant neoplasms; the European age-standardized rate (ASRE) was 164 new cases per million children per year (95%CI 158-170), 178 (95%CI 169-187) in boys and 150 (95%CI 142-158) in girls, with a sex ratio of 1.2. When considering non-malignant tumours of the central nervous system (CNS) of which 45 % were accounted for by pilocytic astrocytoma, which was classified as malignant in the previous monograph (see «Materials and methods», pp. 14-24) rates were 193 in boys and 166 in girls, for an average of 180 per million per year (95%CI 174-186), not significantly different from the 182 per million (95%CI 174-186) registered in the previous period, when rates were on the increase.<sup>1</sup> Recent rates therefore confirm a change in trends that now appears stable (see «Incidence trends», pp. 175-184). The **cumulative risk** of malignant neoplasms between 0 and 14 years of age was 2.4‰ (95%CI 2.3-2.5), i.e. one in 413 newborns will be diagnosed with a malignant neoplasm before their 15<sup>th</sup> birthday. By way of comparison, the probability of dying (any cause) before age 15 years for Italian children born in 2008 was 5.4‰ which goes down to 1.8‰ excluding deaths in the first year of life.<sup>2</sup> In Europe, neoplasms are the first cause of death by disease in children aged 1-14 years; they are the second overall cause of death after external causes, which include all types of accidents and injuries.<sup>3</sup> In the same age group, which excludes delivery complications and perinatal deaths, malignancies in Italy in 2008 were the first cause of death, accounting for 27% of all deaths against 22% due to external causes.<sup>4</sup> Therefore, although cancer is a relatively rare event in absolute terms, it is among the most common serious threats to children's health.*

*In children, international **geographic variation** in the risk of neoplasms is not as marked as in adults. Nonetheless, in the last systematic collection of incidence data around the world, which covered the period 1998-2002,<sup>5</sup> several Italian registries reported rates in children among the highest in Europe, together with Croatia and areas of Switzerland and Spain. Italian reg-*

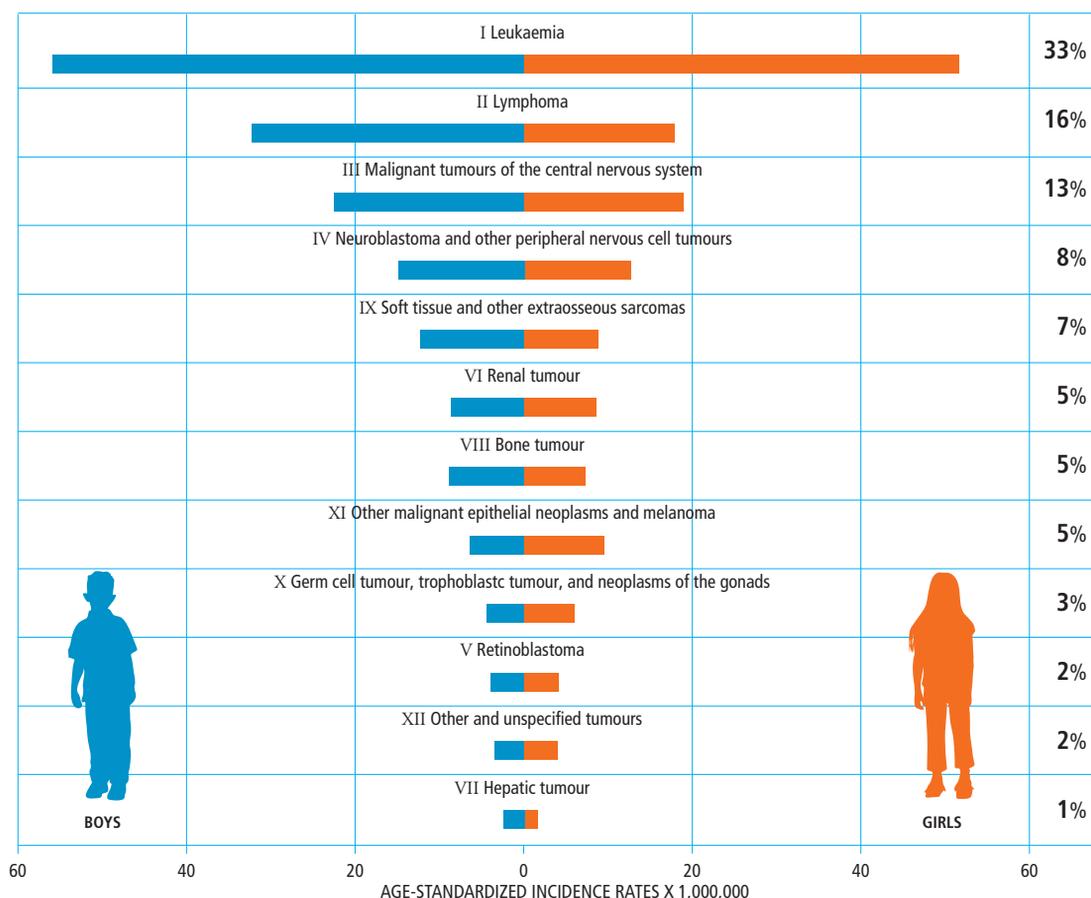
si collocavano fra i più alti in Europa insieme alla Croazia e ad alcune aree di Svizzera e Spagna. Nel programma europeo ACCIS,<sup>6</sup> che include più popolazioni ma per un periodo meno recente (fine anni Novanta), l'Italia si collocava fra i Paesi con tassi più elevati, fra i quali erano inclusi anche i Paesi scandinavi. Sul territorio nazionale, per il complesso delle neoplasie maligne nel periodo 2003-2008, la media delle zone servite da registri in Italia indica tassi di incidenza più elevati al centro (ASRE: 180; IC95% 164-198) e più bassi nel Sud e Isole (ASRE: 153; IC95% 141-165), differenza al limite della significatività statistica; il tasso di incidenza è intermedio nel Nord-Ovest (ASRE: 165; IC95% 155-176) e Nord-Est (ASRE: 165; IC95% 154-177). Va notato che l'eccesso nel Centro Italia era già presente nella precedente monografia (periodo 1998-2002) con un ASRE di 185 per milione.

La **distribuzione per tipo di neoplasia** secondo la classificazione ICC-3 è quella tipica dei Paesi occidentali (figura 1): le leucemie rimangono le neoplasie nettamente più frequenti (33% delle neoplasie maligne), seguite da linfomi (16%), tumori maligni del sistema nervoso centrale (13%, che salgono al 18% se si includono i tumori non maligni), i tumori del sistema nervoso simpatico (8%) e quelli dei tessuti molli (7%). I rimanenti gruppi, definiti principalmente per sede anatomica di insorgenza secondo ICC-3, rappresentano ognuno non più del 5% e nel complesso il 23%.

*istries and Nordic Countries also had among the highest rates in Europe in the ACCIS programme, which is devoted to childhood cancer<sup>6</sup> and includes a greater number of populations, though the latest period covered was older (late Nineties). Within the Country, in the period 2003-2008, rates of all malignant neoplasms by area (mean of registries active in each area) were highest in Central Italy (ASRE: 180; 95%CI 164-198) and lowest in Southern Italy (ASRE: 153; 95%CI 141-165), a difference of borderline statistical significance; rates were intermediate in the North-West (ASRE: 165; 95%CI 155-176) and North-East of Italy (ASRE: 165; 95%CI 154-177). The excess in Central Italy was recorded in the previous monograph, as well. The rate then was 185 per million per year.<sup>1</sup>*

*The ranking of cancer types as defined by the ICC-3 classification is typical of Western Countries (figure 1): leukaemias are the most frequent neoplasms (33% of all malignant cancers), followed by lymphomas (16%), malignant tumours of the CNS (13%, which increase to 18% when including non-malignant tumours), followed by neoplasms of the peripheral nervous system (PNS) (8%) and of the soft tissues (7%). The remaining groups are grouped primarily by anatomic site of onset and account for no more than 5% each and 23% altogether.*

*Incidence is highest in the first year of age (245 per million; 95%CI 218-275); it declines to 121 per million (95%CI 112-130) in the 5-9 years age group and increases to 151*



**Figura 1.** Tassi standardizzati per età (popolazione europea) per i principali gruppi di neoplasie maligne (ICC) e genere. Fascia d'età: 0-14 anni. AIRTUM, 2003-2008.

**Figure 1.** Age-standardized rates (European standard) by malignant cancer type (ICC) and gender. 0-14 years age group. AIRTUM, 2003-2008

L'incidenza più elevata si osserva nel primo anno d'età (tasso per milione: 245; IC95% 218-275) e scende successivamente a 121 per milione (IC95% 112-130) nella classe 5-9 anni, ma torna a salire nell'ultimo intervallo di 10-14 anni con un tasso di 151 (IC95% 141-161). Tale distribuzione è la somma di tre andamenti tipici:

- i tumori embrionali il cui tasso è elevato nel primo anno d'età, per poi scendere rapidamente;
- neoplasie con un picco di incidenza entro il quinto anno d'età, come la leucemia linfoblastica;
- neoplasie il cui rischio è basso alla nascita e cresce con l'età, tipico dei carcinomi.

**I tumori embrionali**, tipici del bambino e rari nell'adulto, sono neoplasie che all'esame istologico appaiono formate da cellule del tessuto embrionale che compone il feto,<sup>7,8</sup> e che pertanto si ritiene insorgano in utero in diversi organi a seconda della fase di sviluppo del feto. E' utile quindi esaminarne le caratteristiche epidemiologiche come entità a sé. A partire da ICC3 è possibile raggrupparne i tipi più frequenti secondo la Classificazione OMS dei tumori<sup>9</sup> (vedi nota alla tabella 1); il numero di casi e i tassi sono riportati in tabella 1 per età e sesso insieme alla percentuale sul totale dei tumori maligni. I tumori di tipo embrionale (48% fra 0-14 anni) costituiscono il 78% del totale nel primo anno d'età; la loro frequenza scende rapidamente fino a rappresentare il 23% del totale fra 10 e 14 anni e il 21% fra gli adolescenti. Escludendo i tumori a cellule germinali delle gonadi, il cui rischio è influenzato da fattori ormonali nella pubertà, è interessante notare che il rischio alla nascita nei maschi è solo del 10% più elevato (M/F=1,1), ma diminuisce più rapidamente nelle femmine; l'eccesso raggiunge quindi

(95%CI 141-161) in children aged 10-14 years. The pattern results from the age distribution typical of three groups of neoplasms:

- embryonal tumours, the risk of which is high in the first year and declines rapidly;
- neoplasms that peak before the 5<sup>th</sup> birthday, such as lymphoblastic leukaemia;
- neoplasms the risk of which is low at birth and increases with age, such as carcinomas.

**Embryonal tumours** are typical of childhood and very rare in adulthood. At histological examination neoplastic cells resemble immature embryonic tissue that is normally found in the foetus.<sup>7,8</sup>

This suggests that their onset occurs in the uterus at different sites, depending on the foetus's stage of development, yet sharing a common biology. It is therefore useful to examine the epidemiology of the whole group, based on the ICC3 and the WHO classification of tumours,<sup>9</sup> (see note of the table 1). The number of cases, their percentages out of all malignant tumours, and incidence rates are shown in table 1 by sex and age. Embryonal tumours account for 48% of all tumours in children aged 0-14 years; they are the majority in the first year of life (78%) and become rapidly less common, reaching 23% of all tumours at 10-14 years and 21% among adolescents. Excluding germ-cell tumours of the gonads, which are influenced by hormonal factors in puberty, we noted that the incidence is only 10% greater in boys in the first year of age (M/F =1.1), but declines more rapidly in girls, leading to a 40% excess in male adolescents. Conversely, the risk of gonadal embryonal tumours is greater in boys until age 5, prevails in girls thereafter until age 14, and is again four times higher in boys at age 15-19.

**Leukaemias** are the most common cancer type, with an inci-

AGE (YEARS)	EMBRYONAL TUMOURS EXCEPT GERM-CELL NEOPLASMS OF THE GONADS			GERM-CELL NEOPLASMS OF THE GONADS			% OF ALL MALIGNANT NEOPLASMS
	boys (No. 673)	girls (No. 515)	M/F	boys (No. 147)	girls (No. 51)	M/F	
0	164.7	151.5	1.1	11.2	1.5	7.5	78.2
1-4	78.9	64.2	1.2	1.8	0.4	4.5	41.4
5-9	32.9	26.6	1.2	0.6	2.1	0.3	30.0
10-14	30.4	23.2	1.3	1.7	3.9	0.4	22.9
15-19	30.4	22.0	1.4	34.9	8.5	4.1	21.0

**Tabella 1.** Tumori di tipo embrionale: \* tassi di incidenza per milione di bambini, rapporti maschi/femmine per età e genere e percentuale sul totale dei tumori maligni. AIRTUM, 2003-2008.

\*Neoplasie descritte di tipo embrionale nella *WHO Classification of Tumours*.<sup>9</sup> Includono i codici ICC3-3: IIIa ependimoma; IIIc tumori embrionali intracranici e intraspinali; IIIe altri specificati tumori intracranici e intraspinali; IVa neuroblastoma e ganglioneuroblastoma; IVb altri tumori dell'SNS; V retinoblastoma; VIa tumore di Wilms; VIIa epatoblastoma; VIIIc sarcoma di Ewing; IXa rhabdomyosarcoma; IXd altri specificati sarcomi dei tessuti molli; Xa tumori a cellule germinali endospinali o endocranici; Xb tumori a cellule germinali, altre sedi non gonadiche; Xc tumori a cellule germinali delle gonadi.

**Table 1.** Embryonal tumour: \* annual incidence rates per million children (0-14 years) and male/female ratios, by gender and age, and percentage out of all malignant tumours. AIRTUM, 2003-2008.

\*WHO Classification of Tumours.<sup>9</sup> ICC3-3 codes included: IIIa ependymoma; IIIc intracranial and intraspinal embryonal tumours; IIIe other specified intracranial and intraspinal tumours; IVa neuroblastoma and ganglioneuroblastoma; IVb other tumours of the PNS; V retinoblastoma; VIa Wilms' tumour; VIIa hepatoblastoma; VIIIc Ewing sarcoma; IXa rhabdomyosarcoma; IXd other specified soft tissue sarcomas; Xa, Xb, and Xc germ cell tumours.

il 40% nei ragazzi adolescenti. Il rischio di tumori embrionali delle gonadi è invece nettamente più elevato nei maschi fino al quinto anno d'età, prevale nelle femmine fra 5 e 14 anni e torna a essere 4 volte più elevato nei maschi adolescenti. Le leucemie rimangono le neoplasie maligne con il tasso di incidenza più elevato, 54 casi per milione (IC95% 51-58), tasso che raggiunge 92 per milione (IC95% 83-101) al picco fra 1-4 anni (vedi scheda pp. 32-37). La distribuzione per **sottotipi di leucemia** non è variata rispetto alla monografia precedente ed è caratteristica di queste neoplasie nel bambino: le leucemie linfoblastiche acute rappresentano l'80% del totale, seguite da leucemie mieloidi acute (13%) e neoplasie croniche mieloproliferative e mielodisplastiche (4,5%), riconosciute maligne con la terza revisione di ICD-O e quindi rilevate da molti registri solo con l'adozione dell'ultima revisione. Il tasso d'incidenza di leucemie non varia significativamente per area geografica né per il complesso delle leucemie né per i due sottotipi più frequenti.

Il tasso d'incidenza di **linfomi** in Italia è di 25 casi per milione (IC95% 23-28); varia fra 22 al Sud (IC95% 18-27) e 29 (IC95% 24-34) nel Nord-Est. Il 43% sono linfomi di Hodgkin, il cui rischio aumenta rapidamente dopo i 10 anni d'età. Nella classe d'età 10-14 il tasso di incidenza nel Nord-Est è quasi doppio rispetto al Sud (rapporto fra tassi: 1,8), dove si osserva il tasso più basso.

Nel complesso il tasso di neoplasie del sistema emolinfopoiotico è di 79 casi per milione (IC95% 75-84), con una media di 320 nuovi casi all'anno nelle aree servite dai registri, ovvero per circa il 47% della popolazione italiana.

I tumori del **sistema nervoso centrale** sono un gruppo caratterizzato da variazioni importanti a partire dagli anni Ottanta. Tali variazioni sono legate a sostanziali miglioramenti nella capacità diagnostica per immagini, che hanno portato a individuare un numero crescente di piccoli tumori dal comportamento biologico incerto, ma anche a una migliore conoscenza della storia naturale di queste malattie con conseguenti cambiamenti di classificazione fra comportamenti maligno e incerto grazie alla loro osservazione nel tempo. Le regole internazionali prevedono l'inclusione nei tassi di incidenza di SNC dei tumori benigni e a comportamento incerto, ma permane una certa disomogeneità fra registri, sia a livello internazionale sia fra i registri AIRTUM, nelle pratiche di registrazione di questi tumori; tale disomogeneità va diminuendo, ma complica tuttora l'interpretazione delle tendenze temporali (vd. «Trend di incidenza», pp. 175-184) e dei confronti geografici. Per un confronto corretto con altri dati pubblicati, è utile anche ricordare che ICCO include in questo gruppo neoplasie delle meningi, della ghiandola pineale e dell'ipofisi, che nel complesso rappresentano circa il 10% dei tumori intracranici (registro tumori infantili Piemonte); sono esclusi i linfomi localizzati nell'encefalo (ICCO gruppo II), fibrosarcomi dei nervi intracranici (ICCO IXb) e altri tumori mesenchimali intracranici e intraspinali.

*dence rate of 54 new cases per million children per year (95%CI 51-58); the rate is 92 per million (95%CI 83-101) at its peak in the 1-4 years age group (see also data sheet pp. 32-37). The distribution by subtype is the same as that reported in the previous monograph and is typical of these neoplasms: acute lymphoblastic leukaemia accounts for 80% of all cases, followed by acute myeloid leukaemia (13%) and chronic myeloproliferative neoplasms and dysplastic syndromes (4.5%), which were classified as malignant in the 3<sup>rd</sup> revision of the ICD-O and have been recorded by cancer registries only since they adopted this revision. Incidence rates of leukaemia overall and specific subtypes did not vary significantly by geographical area.*

*The annual incidence rate of all **lymphomas** in Italy was 25 cases per million (95%CI 23-28); it varied between 22 in the South (95%CI 18-27) and 29 (95%CI 24-34) in Northeastern Italy. Forty-three per cent were Hodgkin lymphomas, the risk of which increases rapidly after age 10. In the 10-14 years age group the incidence in Northeastern Italy was almost twice that in the South, where the lowest average rate was recorded (rate ratio =1.8). The complex of all malignancies of the lymphohaematopoietic system occurred at a rate of 79 cases per million children (95%CI 75-84), yielding an average of 320 new cases every year in the areas covered by cancer registries in the period (47% of Italy). Tumours of the central nervous system (CNS) showed important changes in incidence since the 1980s, due to substantial improvements in non-invasive diagnostic techniques that led to the diagnosis of an increasing number of small tumours of uncertain biological behaviour. The follow-up of these early cases also led to a better understanding of their biology, which resulted in changes on how they are classified. International cancer registry rules recommend the inclusion of all CNS neoplasms independently of their behaviour in statistics, but some degree of heterogeneity persists both at the international and national level in registration practices, partly reflecting heterogeneity in diagnostic practices. Standardization of practices is improving, but it makes interpretation of time trends (see «Incidence trends», pp. 175-184) and geographic comparisons more complicated. Moreover, for proper comparison with published statistics from other sources, it is worth mentioning that the ICCO-3 includes in the CNS neoplasms of the meninges, pituitary, and pineal glands, which account for 10% of CNS neoplasms. The group does not include fibrosarcoma of the intracranial peripheral nerves (ICCO IXb), lymphomas (ICCO II), and in general intracranial and intraspinal mesenchymal tumours.*

*In 2003-2008, cancer registries recorded 362 malignant tumours of the CNS, corresponding to a rate of 21 new cases per million children (95%CI 19-23). Thirty per cent were embryonal medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumours, followed by astrocytomas (26%), ependymomas (10%), and other gliomas (11%). Histology type was not determined for 20% of the recorded cases. Incidence was highest in the 1-4 years age group (28 per million, 95%CI 23-44) and showed similar patterns in boys and girls (see data sheet p.68), though rates were 20% higher in boys.*

	NORDCAN <sup>11</sup>		SEER <sup>10</sup>		AIRTUM	
	boys	girls	boys	girls	boys	girls
Leukaemia	54.	48.	55.3	46.6	56.1	51.6
Lymphoma, all	19.	11.	19.3	11.3	32.4	17.8
Hodgkin lymphoma	5.	4.	6.8	4.5	11.2	9.9
Non-Hodgkin lymphoma, Burkitt included	14.	7.	11.2	5.5	16.3	5.8
Other and unspecified lymphomas	-	-	1.3	1.2	4.9	2.1
All tumours of the CNS	42.	39.	42.0	39.0	30.6	27.2
Malignant tumours of the CNS	-	-	33.1	30.2	22.7	18.9
All malignant tumours and non-malignant of the CNS	169.	150.	178.7	159.1	190.8	162.8

**Tabella 2.** Tassi di incidenza standardizzati per età (per 1.000.000) nel periodo 2003-2008, per tutte le neoplasie e i tre gruppi più frequenti, nel pool AIRTUM, nei Paesi nordici e negli Stati Uniti nei bambini di 0-14 anni d'età.

**Table 2.** Age-standardized rates (per 1,000,000) in 2003-2008, for all tumour types and the three most frequent types, in the AIRTUM pool, the Nordic Countries, and the USA in children aged 0-14 years.

Nel periodo 2003-2008 sono stati registrati 362 tumori maligni dell'SNC per un tasso di incidenza di 21 per milione (IC95% 19-23). Il 30% dei tumori maligni sono medulloblastomi e *Primitive Neuroectodermal Tumour* di tipo embrionale, seguiti da astrocitomi (26%), ependimomi (10%) e altri gliomi (11%). Il tipo istologico non è noto per il 20% dei casi registrati. L'incidenza è più elevata fra 1 e 4 anni d'età (28 per milione, IC95% 23-44) con andamento simile nei due sessi (vedi scheda pp. 68-73), ma con tassi del 20% più elevati nei maschi.

I tumori a comportamento incerto o benigno dell'SNC registrati nel periodo sono stati 275, un terzo benigni e due terzi a comportamento incerto, di cui il 63% sono astrocitomi pilocitici. Considerando che la stima è conservativa, il tasso di incidenza di queste neoplasie è oggi elevato, pari a 16 casi per milione di bambini (IC95% 14-18), leggermente più alto nelle bambine (16 vs. 15). Il complesso di tutte le neoplasie dell'SNC, quindi, raggiunge un tasso di 37 (IC95% 34-39) che supera nettamente il rischio di leucemia e di ogni altro tipo di tumore.

Per i rimanenti gruppi di neoplasie più rare si rimanda alle schede specifiche; riportiamo soltanto un confronto con i pochi dati pubblicati per lo stesso periodo in altri Paesi, con una copertura di popolazione di diversi milioni di bambini, quindi con stime dei tassi robuste, e che forniscono lo stesso indicatore di rischio, cioè il tasso standardizzato sulla popolazione europea. Si tratta del programma SEER<sup>10</sup> degli Stati Uniti e del programma NORDCAN dei Paesi nordici, che include Danimarca, Finlandia, Islanda, Norvegia e isole Faroe.<sup>11</sup> Entrambi i programmi pubblicano i propri dati su web con accesso interattivo permettendo di svolgere analisi online, da cui abbiamo ottenuto i tassi riportati in tabella 2. La base dati NORDCAN, però, permette analisi per tipo di tumore solo secondo la classificazione ICD-10; i confronti si limitano quindi a gruppi di neoplasie congruenti. La tabella 2 mostra che, nonostante i trend temporali non siano più in crescita (vd. «Trend di incidenza», pp. 175-184), il pool AIRTUM

*Two-hundred seventy-five non-malignant tumours of the CNS were registered in the period, one third were classified as benign, two thirds as of uncertain behaviour; 63% of the latter group were pilocytic astrocytomas. Since non-malignant neoplasms are under-registered, as discussed above, the incidence rate of 16 per million (95%CI 14-18) of these neoplasms is now fairly high. The incidence rate of all CNS neoplasms is 37 per million (95%CI 34-39) and is greater than the incidence rate of all leukaemias or any other cancer type.*

*For the less common groups of neoplasms, the reader is referred to specific fact sheets in this monograph, while we report here a comparison with other Countries that monitor several million children and produce robust estimates of incidence rates adjusted on the European population for a period as close as possible to the one examined in this chapter. Suitable data are available for the U.S.A. from the SEER programme<sup>10</sup> and the Nordic Countries (Denmark, Finland, Iceland, Norway, Sweden and Faroe Islands) from the NORDCAN programme.<sup>11</sup> Both sources provide web-based access to their aggregated data, from which we compiled the rates shown in table 2. The data in the NORDCAN database are given only according to the ICD-10 classification; comparisons are therefore limited to consistent groups of neoplasms. The table shows that, despite the recent levelling off of incidence rates in Italy (see «Incidence trends», pp. 175-184), the risk of neoplasms in our Country remains greater than in the Countries compared. Incidence rates of lymphoma in Italian children are greater by 40% in both boys and girls and concern both Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. Conversely, incidence rates of CNS neoplasms in Italy are 30% lower than rates in the U.S.A. or in the Nordic Countries. The difference holds also when restricting the comparison to the SEER programme for malignant tumours (data not available for the Nordic Countries). In view of recent trends in Italy, United States,<sup>10</sup> Nordic Countries,<sup>11</sup> and United Kingdom,<sup>12</sup> it will be particularly interesting to examine how Italy ranks compared with other Western Countries and whether trends patterns are similar. Hypothesis to explain geographical and time differences ought to fit both past and current patterns*

ha tassi più elevati dei Paesi a confronto sia per il totale dei tumori, come osservato precedentemente, sia per le neoplasie del sistema emolinfopoietico; l'eccesso di rischio è più marcato per i linfomi con un tasso superiore del 40% sia nei bambini sia nelle bambine e dello stesso ordine di grandezza per i sottotipi analizzabili Hodgkin, non-Hodgkin, altri e non specificati. Al contrario i tassi per il sistema nervoso centrale sono del 30% più bassi in Italia rispetto a Stati Uniti e Paesi nordici in entrambi i sessi. La differenza non sembra attribuibile a problemi di registrazione dei tumori a comportamento incerto e benigno, poiché la differenza con gli Stati Uniti persiste nel confronto limitato ai tumori maligni (dato non disponibile per i Paesi nordici).

Alla luce dei trend recenti in Italia (vd. «Trend di incidenza», pp. 175-184), Stati Uniti,<sup>10</sup> Nord Europa<sup>11</sup> e Regno Unito,<sup>12</sup> sarà particolarmente interessante esaminare in modo sistematico come si posiziona oggi l'Italia rispetto ad altri Paesi occidentali e identificare se le tendenze temporali seguono un andamento simile nei Paesi monitorati. Ipotesi interpretative sui determinanti di rischio e gli andamenti temporali dovranno spiegare sia differenze del passato recente sia la loro attuale evoluzione.

## BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. AIRTUM Working Group. Italian Cancer Figures – Report 2008. Childhood Cancer: incidence, survival, trends. *Epidemiol Prev* 2008;32(2) Suppl 2: 1-111.
2. ISTAT. *Tavole di mortalità – serie storica*. Available at: <http://demo.istat.it/unitav2012/index.html?lingua=ita>
3. WHO. *The European health report 2009: health and health systems*. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, 2009.
4. ISTAT. *Cause di Morte, periodo di riferimento 2008*. Available at: <http://www.istat.it/archivio/24446>
5. Curado MP, Edwards B, Shin HR et al (eds). *Cancer Incidence in Five Continents*. Vol. IX, IARC Scientific Publications No. 160, Lyon, IARC, 2007.
6. IARC. *ACCIS: Automated Childhood Cancer Information System*. Available at: <http://accis.iarc.fr/>
7. National Cancer Institute. *Dictionary of Cancer Terms*. Available at: <http://www.cancer.gov/dictionary/>
8. Triche TJ, Hicks J, Poul HB. Sorensen Diagnostic pathology of pediatric malignancies. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 5<sup>th</sup> Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2006. pp. 186-235.
9. World Health Organization. *Classification of Tumours. Cancer Pathology and Genetics*. The Blue Book Series. WHO Press, WHO, Geneva. Available at: [www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/index.php](http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/index.php)
10. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program ([www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov)). *SEER\*Stat Database*. Incidence - SEER 18 Regs Research Data + Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases, Nov 2011 Sub, Vintage 2009 Pops (2000-2009) <Katrina/Rita Population Adjustment>; available at: [seer.cancer.gov/data/seerstat/nov2011](http://seer.cancer.gov/data/seerstat/nov2011). Linked To County Attributes - Total U.S., 1969-2010 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch, released April 2012, based on the November 2011 submission; available at: [seer.cancer.gov/data/citation.html](http://seer.cancer.gov/data/citation.html)
11. Engholm G, Ferlay J, Christensen N et al. *NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 5.1*. Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society. 2012. Available at: <http://www.ancr.nu>
12. Cancer Research UK. *Childhood cancer statistics*. Available at: <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/childhoodcancer/>

## Capitolo 1.5

# Incidenza dei tumori degli adolescenti (15-19 anni), 2003-2008

## Cancer incidence among adolescents (15-19 years), 2003-2008

### Introduzione

In Italia, nel periodo 2003-2008, il 75% dei tumori è stato riscontrato in pazienti di età superiore a 60 anni;<sup>1</sup> i tumori degli adolescenti (15-19 anni) rappresentano invece solo lo 0,2% di tutti i tumori. Seppur rari, negli adolescenti i tumori sono la seconda causa di decesso dopo le morti per cause violente e incidenti.<sup>2</sup>

I tumori pediatrici e degli adolescenti presentano caratteristiche biologiche<sup>3</sup> e cliniche diverse dai tumori dell'adulto.<sup>4</sup> L'adolescenza marca il passaggio da età infantile a età adulta ed è caratterizzata dalla pubertà e dalla maturazione di organi e tessuti. I tipi di tumore che insorgono negli adolescenti hanno quindi una distribuzione caratteristica diversa sia da quella dei bambini sia da quanto osservato negli adulti. L'aumento di linfomi, in particolare di Hodgkin, e di tumori delle gonadi è probabilmente legato al processo di maturazione sessuale; i tumori tipici del bambino diventano sempre più rari (tumori embrionali e leucemie linfoblastiche acute), mentre compaiono con maggiore frequenza i carcinomi.

### Risultati

Il tasso di incidenza per tutti i tumori maligni negli adolescenti per il periodo 2003-2008 è di 269 casi per milione (IC95% 256-283) ed è pressoché invariato rispetto a quello osservato nel periodo 1998-2002, che era di 270 casi per milione (IC95% 253-288).

L'incidenza dei tumori negli adolescenti è maggiore di quella registrata nei bambini di 0-14 anni (164/1.000.000; IC95% 158-170) (tabella 1); in particolare, è del 30% superiore a quella dei bambini al di sotto di 5 anni e quasi il doppio rispetto ai bambini di età 5-9 e 10-14 anni (vd. scheda «Tutti i tumori maligni», pp. 152-157).

Nel pool AIRTUM relativo al periodo 2003-2008 i tumori più frequenti negli adolescenti sono i linfomi di Hodgkin (65 casi per milione l'anno), seguiti da tumori della tiroide (31 per milione), leucemie (30 per milione), tumori delle cellule germinali (27 per milione), linfomi non-Hodgkin

### Background

*In 2003-2008, 75% of all newly diagnosed cancer patients in Italy were older than 60 years,<sup>1</sup> while cases in adolescents (15-19 years) accounted for only 0.2% of all new cancer cases. In this age group, despite its rarity, cancer is the second leading cause of death after accidents, injuries, and other external causes.<sup>2</sup> Neoplasms in children and adolescents present peculiar biological and clinical characteristics.<sup>3,4</sup> Adolescence is an age that marks the transition from childhood to adulthood, with dramatic changes in body composition and modification of organs and tissues. Sexual development is probably involved in the increased risk of lymphoma, Hodgkin lymphoma in particular, and gonadal neoplasms. Typical neoplasms of childhood, i.e., embryonal and acute lymphoblastic leukaemia, decline in adolescents, while carcinoma cases are more frequent.*

### Results

*The annual incidence rate for all malignant tumours in adolescents in the period 2003-2008 was 269 per million (95%CI 256-283), unchanged from the period 1998-2002 (270 per million; 95%CI 253-288).*

*Cancer risk in adolescents was greater than in children 0-14 years (164 per million; 95%CI 158-170) (table 1). In particular, it was 30% greater than in children below the age of 5 years, and almost two-fold greater than in children aged 5-9 and 10-14 years (see data sheet «All malignant neoplasms», pp. 152-7). In the Italian pool of cancer registries (2003-2008), the most common neoplasms in adolescents were Hodgkin lymphoma (IR: 65 per million), thyroid cancer (IR: 31 per million), leukaemia (IR: 30 per million), germ cell tumours (IR: 27 per million), non-Hodgkin lymphoma (IR: 22 per million), tumours of the central nervous system (IR: 18 per million), soft tissue sarcomas (IR: 17 per million), and bone tumours (IR: 12 per million) (table 1). Among all leukaemias, in adolescents as in children, the most frequent types were lymphoid leukaemia (51%) and acute myeloid leukaemia (25%). However, while the incidence of acute myeloid leukaemia was similar in adolescents (8 per million) and in chil-*

(22 per milione), tumori del sistema nervoso centrale (18 per milione), sarcomi delle parti molli (17 per milione) e tumori dell'osso (12 per milione) (tabella 1).

Come per i bambini, anche per gli adolescenti, le leucemie più frequenti sono quelle linfoidi (51%), seguite dalle leucemie mieloidi acute (25%). Tuttavia, mentre l'incidenza di leucemia mieloidi acute è simile tra adolescenti (8 per milione) e bambini (7 per milione), quella di leucemia linfoblastica negli adolescenti (15 per milione) è circa un terzo rispetto a quanto osservato nei bambini (44 per milione) (tabella 1).

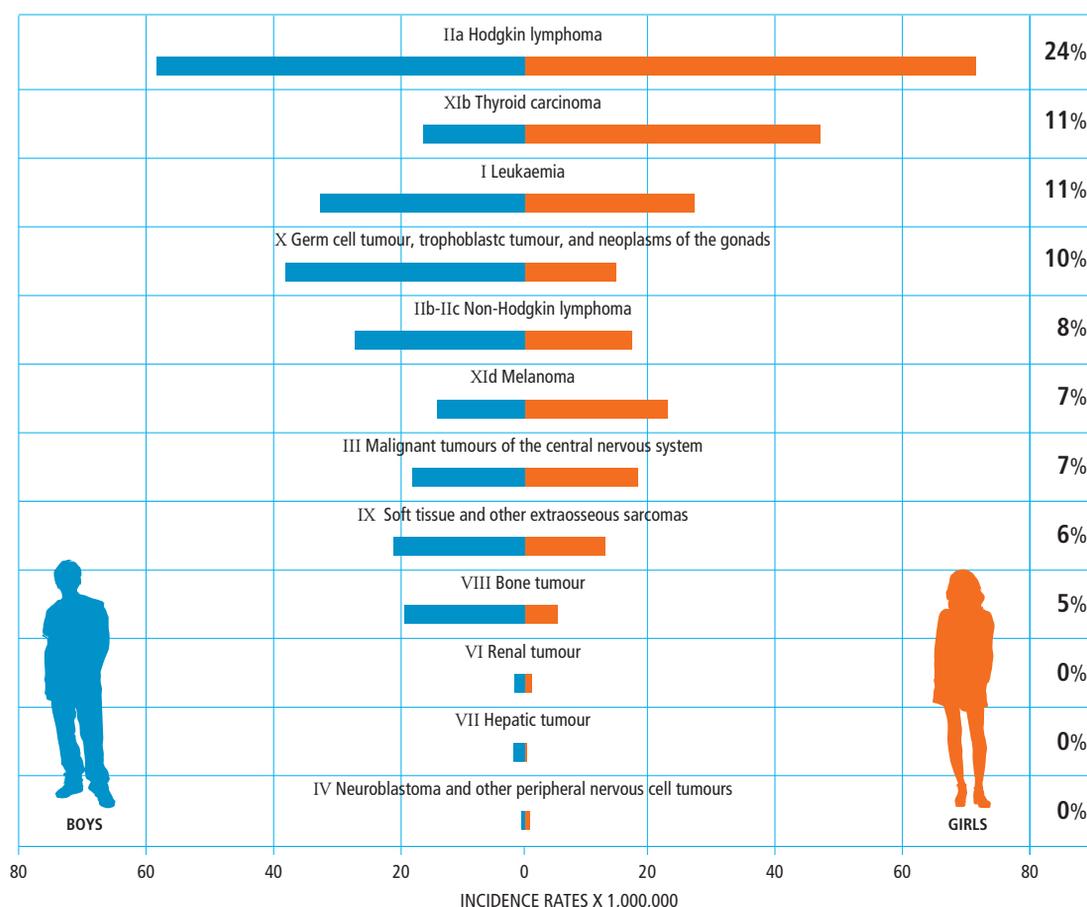
L'incidenza dei tumori maligni del sistema nervoso centrale (SNC) è di 18 per milione, ma sale a 29 per milione includendo anche i tumori non maligni. L'incidenza negli adolescenti è lievemente inferiore a quella osservata nei bambini, e include principalmente astrocitomi (36% del totale), tumori di tipo embrionale del sistema nervoso centrale (21%) seguiti con frequenza simile a ependimomi (14%) e altri gliomi maligni (13%) (vd. scheda «CNS maligni», pp. 68-73).

Tra tutti i tumori dell'osso, i più frequenti sono l'osteosarcoma (50%) e i tumori di Ewing (28%). Negli adolescenti, i tumori a cellule germinali si localizzano principalmente a livello delle gonadi (81%). Negli adolescenti, i tumori embrionali (SNC escluso) quali neuroblastoma, nefroblastoma

	AGE (YEARS)	
	0-14	0-19
	IR (95%CI)	IR
All malignant tumours	164 (158-170)	269
I Leukaemia	54 (51-58)	30
Ia Lymphoid leukaemia	44 (40-47)	15
Ib Acute myeloid leukaemia	7 (6-8)	8
II Lymphoma	25 (23-28)	90
IIa Hodgkin lymphoma	11 (9-12)	65
IIb-c Non-Hodgkin lymphoma	11 (10-13)	22
III CNS tumours	21 (19-23)	18
VI Renal tumour	9 (7-10)	1
VII Hepatic tumour	2 (1-3)	1
VIII Malignant bone tumour	8 (7-10)	12
IX Soft tissue and other extraosseous sarcomas	11 (9-12)	17
X Germ cell tumour, trophoblastic tumour, and neoplasms of the gonads	5 (4-6)	27
XIb Thyroid carcinoma	3 (2-4)	31

**Tabella 1.** Tassi di incidenza annuali (IR) per milione e intervalli di confidenza al 95% (IC95%) per tumori maligni diagnosticati nei bambini (0-14 anni) e negli adolescenti (15-19 anni) nella banca dati AIRTUM nel periodo 2003-2008.

**Table 1.** Annual incidence rates (IR) per million and 95% confidence intervals (95%CI) of malignant neoplasms diagnosed in children (0-14 years) and adolescents (15-19 years) by tumour type; period 2003-2008.



**Figura 1.** Tassi annuali di incidenza per milione e frequenze relative (sul totale esclusi non maligni del sistema nervoso centrale), per le principali categorie di tumori maligni diagnosticati negli adolescenti (15-19 anni) nella banca dati AIRTUM nel periodo 2003-2008, per genere. **Figure 1.** Incidence rates (million/year) and relative frequency of major types of malignant neoplasms in adolescents (15-19 years) by gender, period 2003-2008.

ed epatoblastoma sono rarissimi (<1 per milione l'anno); nella banca dati AIRTUM non è stato osservato alcun caso di retinoblastoma negli adolescenti. È importante sottolineare che i tumori del rene e del fegato negli adolescenti sono rappresentati per la maggior parte (>70%) da carcinomi invece che da tumori embrionali, nefroblastoma e da epatoblastoma tipici dei bambini.

Infine, negli adolescenti cominciano a comparire alcuni tumori (epiteliali e non epiteliali) tipici dell'età adulta. Tra i tumori epiteliali (ICCC gruppo XI), i più frequenti sono i carcinomi della tiroide (46%), i melanomi (27%), i carcinomi della pelle (8%) e quelli del nasofaringe (5%).

Nella figura 1 sono riportati i tassi di incidenza per genere e tipo di tumore. I tassi di incidenza annui per il complesso dei tumori maligni non sono significativamente diversi nei ragazzi (274 per milione; IC95% 256-294) rispetto alle ragazze (264 per milione; IC95% 246-283). Il rapporto M/F più elevato si osserva per i tumori dell'osso (3,7), seguiti da tumori delle cellule germinali (2,6) e sarcomi dei tessuti molli (1,6). Il tasso di incidenza del complesso dei linfomi (la neoplasia più frequente negli adolescenti) è uguale in maschi e femmine: 91 per milione e 90 per milione, rispettivamente. I linfomi di Hodgkin appaiono più frequenti nelle ragazze (71 per milione; IC95% 62-82), rispetto ai ragazzi (58 per milione; IC95%: 50-67). Viceversa il tasso di incidenza è più alto nei maschi per i linfomi non-Hodgkin, incluso il linfoma di Burkitt, (27 per milione; IC95% 21-33) rispetto alle femmine (17 per milione; IC95% 12-22) e per le leucemie linfoidi (maschi: 19 per milione; IC95% 15-25; femmine: 11 per milione; IC95% 7-15).

Il rapporto M/F è pari a 1 per i tumori del sistema nervoso centrale anche includendo i non maligni, mentre il complesso di altri tumori epiteliali e melanoma è significativamente più frequente nelle ragazze nel periodo 2003-2008 (femmine: 89 per milione; IC95% 79-101 vs. maschi: 46 per milione; IC95% 39-55) con un rapporto M/F di 0,5. L'incidenza di questi tumori fra le ragazze è oggi pari al tasso di incidenza dei linfomi (90 per milione). La figura 1 mostra che l'eccesso nelle ragazze è a carico soprattutto dei tumori della tiroide (3 volte più frequente che nei ragazzi) e dei melanomi (1 volta e mezzo più elevato che nei ragazzi), analogamente a quello che si rileva negli adulti. Il maggior rischio delle ragazze in relazione a questi tumori era già stato osservato nella precedente monografia, come anche in altri Paesi europei;<sup>5</sup> la differenza fra sessi è aumentata negli anni più recenti (vd. «Trend di incidenza», pp. 175-184).

In tabella 2 sono riportati i tassi di incidenza suddivisi per aree geografiche di residenza in Italia. Le distribuzioni relative per tipo di tumore sono molto simili nelle quattro macroaree e riflettono tassi di incidenza specifici medi non significativamente diversi per tutti i tipi di neoplasia.

Paragoni geografici internazionali sono possibili con i Paesi scandinavi<sup>6</sup> (Danimarca, Finlandia, Isole Faroe, Islanda,

*dren (7 per million), the incidence of lymphoid leukaemia in adolescents (15 per million) was much lower than in children (44 per million) (table 1).*

*The incidence of malignant tumours of the central nervous system was 18 per million and rose to 29 per million including non-malignant tumours. Tumours of the central nervous system, the incidence of which was slightly lower in adolescents than in children, were mainly astrocytomas (36% of all malignant CNS), intracranial and intraspinal embryonal tumours (21%), followed by ependymomas (14%), and other gliomas (13%) (see data sheet «malignant CNS», pp. 68-73).*

*Among all bone tumours, the most common in adolescents were osteosarcoma (50%) and Ewing's sarcoma (28%). The large majority (81%) of germ cell neoplasms were located in the gonads. In adolescents, embryonal tumours (other than CNS) such as neuroblastoma, nephroblastoma, and hepatoblastoma were rare (<1 per million), and no cases of retinoblastoma were recorded in the study period. It is worth noting that, in adolescents most tumours of the kidney and liver (>70%) were carcinomas, while in children the majority were nephroblastoma and hepatoblastoma.*

*Finally, some tumours (epithelial and non-epithelial) typical of adulthood were also observed in adolescents. The most common epithelial tumours were thyroid carcinoma (46%), melanoma (27%), carcinoma of the skin (8%) and nasopharynx (5%).*

*Figure 1 shows incidence rates of cancers among adolescents by gender. Incidence rates for all malignant tumours were slightly higher in boys (274 per million; 95%CI 256-294) than in girls (264 per million; 95%CI 246-283). The highest M/F ratio was observed for bone tumours (3.7), followed by germ cell tumours (2.6) and soft tissue sarcomas (1.6). The incidence rate of lymphomas (the most common cancer group in adolescents) was the same in males and females: 91 and 90 per million, respectively. However, Hodgkin lymphoma were more common in girls (71 per million; 95%CI 62-82) than in boys (58 per million; 95%CI 50-67), while non-Hodgkin lymphoma, including Burkitt's lymphoma, were more common in boys (27 per million; 95%CI 21-33) than in girls (17 per million; 95%CI 12-22). Lymphoid leukaemia was also more common in males (19 per million; 95%CI 15-25) than in females (11 per million; 95%CI 7-15). The M/F ratio was 1 for tumours of the central nervous system (even when including non-malignant tumours), while epithelial tumours were much more common in girls in the period 2003-2008 (89 per million; 95%CI 79-101 vs 46 per million; 95%CI 39-55 in boys) with M/F = 0.5. The incidence rate of these tumours in girls is close to the rate of lymphomas (90 per million).*

*Figure 1 shows that the excess of epithelial tumours in girls was mainly due to thyroid cancer (3-fold more common in girls than in boys) and melanoma (1.5-fold higher in girls than in boys), similarly to what is observed in adults. For these neoplasms, the greatest risk in girls had already been observed in the previous monograph for the years 1998-2002, as in other European Countries,<sup>5</sup> and the gender gap has widened in recent years (see «Incidence trends», pp. 175-184).*

	NORTH-WEST		NORTH-EAST		CENTRE		SOUTH	
	IR	(95%CI)	IR	(95%CI)	IR	(95%CI)	IR	(95%CI)
All malignant neoplasms	263	(240-287)	280	(255-308)	286	(252-324)	258	(235-284)
Leukaemia	22	(16-30)	28	(20-37)	33	(22-48)	38	(29-48)
Lymphoid leukaemia	11	(7-16)	14	(8-21)	23	(14-36)	18	(12-25)
Acute myeloid leukaemia	8	(5-13)	5	(2-10)	5	(1-12)	11	(6-17)
Lymphomas	93	(79-107)	95	(80-112)	99	(79-122)	80	(67-94)
Hodgkin lymphoma	68	(56-80)	71	(59-86)	64	(49-84)	55	(45-68)
Non-Hodgkin lymphoma	24	(17-32)	21	(14-29)	29	(19-42)	18	(12-25)
Central nervous system neoplasms	17	(11-23)	15	(10-23)	31	(20-45)	15	(10-22)
Renal tumours	0	(0-2)	3	(1-7)	1	(0-6)	2	(0-5)
Hepatic tumours	1	(0-4)	1	(0-5)	1	(0-6)	1	(0-4)
Malignant bone tumours	14	(10-21)	8	(4-14)	15	(8-26)	12	(8-19)
Soft tissue sarcomas	19	(13-26)	15	(9-22)	14	(7-24)	18	(12-26)
Germ cell neoplasms	29	(22-37)	30	(22-39)	21	(12-33)	24	(17-33)
Carcinomas and other malignant epithelial neoplasms	64	(53-77)	81	(67-96)	66	(50-88)	58	(48-71)
Thyroid cancers	30	(23-39)	33	(24-43)	31	(20-45)	31	(23-40)

**Tabella 2.** Tassi annuali di incidenza (IR) per milione e intervalli di confidenza al 95% (IC95%) per i principali tumori maligni diagnosticati negli adolescenti (15-19 anni) nella banca dati AIRTUM nel periodo 2003-2008, per area geografica di residenza.

**Table 2.** Annual incidence rates (IR) per million and 95% confidence interval (95%CI) of malignant tumours, by type and geographic area. Adolescents (15-19 years); period 2003-2008.

	AIRTUM POOL (2003-2008)		USA SEER (WHITE) (2000-2009) <sup>a</sup>		NORDIC COUNTRIES (2003-2008) <sup>b</sup>		UNITED KINGDOM (2006-2008) <sup>c</sup>	
	M	F	M	F	M	F	M	F
All malignant neoplasms	274	264	247	216	221	199	202	167
All lymphomas	91	90	56	48	48	50	50	44
Hodgkin lymphoma	58	71	32	35	33	41	32	33
Leukaemia <sup>#</sup>	32	27	40	26	29	18	33	16
CNS, including non malignant	28	30	43 (25 <sup>§</sup> )	32 (20 <sup>§</sup> )	45 <sup>§</sup>	43 <sup>§</sup>	18 <sup>§</sup>	15 <sup>§</sup>
Thyroid	16	47	8	37	4	17	4	12
Skin melanoma	14	22	15	24	8	19	10	17

• Tumori maligni: ICCC=1-12, SNC (esclusi i non maligni), ICD-10:<sup>9</sup> C00-C96  
Malignant tumours: ICCC=1-12, CNS (excluding non-malignant), ICD-10:<sup>9</sup> C00-C96  
<sup>#</sup> Linfomi: ICCC=02, ICD-10:<sup>9</sup> C82-C88, C96  
Lymphomas: ICCC=02, ICD-10:<sup>9</sup> C82-C88, C96  
<sup>§</sup> Solo tumori maligni  
Malignant tumours only

**Tabella 3.** Tassi di incidenza per milione l'anno negli adolescenti (15-19) per sesso in Italia, USA, Paesi Scandinavi e Regno Unito.

**Table 3.** Incidence rates per million per year in adolescents (15-19 years) by gender – Italy, USA, Nordic Countries, and United Kingdom.

Norvegia, Svezia) per gli anni 2003-2008, con la Gran Bretagna<sup>7</sup> per gli anni 2006-2008 e con gli Stati Uniti<sup>8</sup> per il periodo 2000-2009. Solo per gli Stati Uniti i tassi sono disponibili secondo la classificazione ICCC, mentre negli altri Paesi i dati sono disponibili per tumori definiti secondo la classificazione internazionale delle malattie ICD-10.<sup>9</sup> Riportiamo quindi confronti solo per raggruppamenti di neoplasie congruenti nelle due classificazioni (tabella 3).

In Italia, il tasso di incidenza per tutti i tumori maligni nella classe di età 15-19 è più elevato di circa un quarto rispetto a quello americano (247 nei maschi e 216 nelle femmine) e di circa un terzo rispetto ai Paesi scandinavi (221 nei maschi e 199 nelle femmine) e al Regno Unito (202 nei maschi e 167 nelle femmine). Queste differenze erano state osservate

*Table 2 shows incidence rates in adolescents by geographical area. Distribution by cancer subgroup was similar in the four Italian areas examined, reflecting incidence rates that are not statistically different for any of the cancer groups.*

*At the international level, geographical comparisons can be made with the Nordic Countries<sup>6</sup> (Denmark, Faroe Islands, Finland, Iceland, Norway, Sweden) for the years 2003-2008, the United Kingdom<sup>7</sup> for the years 2006-2008, and the United States<sup>8</sup> for the period 2000-2009. Unfortunately, tumour rates were available by ICCC group only for the United States, while in the other Countries tumours were classified using the 10<sup>th</sup> Revision of the International Classification of Diseases.<sup>9</sup> We therefore report comparisons for selected groups of neoplasms defined consistently in the data sources (table 3).*

anche nella precedente monografia per gli anni 1998-2002. La distribuzione dei gruppi diagnostici in Italia è simile a quella degli altri Paesi considerati (tabella 3), ma è necessario sottolineare alcune differenze. Le maggiori diversità si osservano per i linfomi, specialmente per quelli di Hodgkin, il cui tasso in Italia è circa il doppio di quello osservato nei giovani di Stati Uniti, Regno Unito e Paesi del Nord Europa (tabella 3). Tassi più elevati in Italia rispetto agli altri Paesi si osservano anche per il tumore della tiroide. I tassi di incidenza di leucemie in Italia nelle femmine sono simili a quelli in USA e leggermente più elevati di quelli osservati nelle giovani di Regno Unito e Paesi del Nord Europa, mentre sono molto simili nei ragazzi (tabella 3).

### Conclusioni

L'aggiornamento dei dati AIRTUM mostra che l'incidenza di tumori maligni negli adolescenti nel periodo 2003-2008 è pari a 269 nuovi casi per milione di ragazzi per anno ed è invariata rispetto al passato.<sup>10</sup> Le novità più marcate riguardano l'aumento di tumori epiteliali della tiroide e del melanoma, soprattutto nelle ragazze, la somma dei quali ha oggi incidenza pari a quella dei linfomi. L'incidenza dei tumori della tiroide nelle donne italiane è in aumento e ha raggiunto tassi fra i più alti nel mondo;<sup>11</sup> le adolescenti mostrano aumenti di incidenza meno marcati rispetto alle donne adulte.<sup>12</sup> Per il complesso delle neoplasie, con o senza inclusione delle neoplasie non maligne del sistema nervoso centrale, i trend recenti di direzione opposta nei due sessi (vd. «Trend di incidenza», pp. 175-184) hanno portato a tassi di incidenza simili nelle ragazze e nei ragazzi nell'ultimo decennio (1998-2008).

*In Italy, incidence rates for all cancers combined in the age group 15-19 were about 25% higher than in the USA (247 per million in boys and 216 per million in girls) and 30% higher than in the Nordic Countries (221 per million in boys and 199 per million, in girls) and the UK (202 per million in boys and 167 per million in girls). These differences had already been observed in the previous monograph for the years 1998-2002.*

*The distribution of diagnostic groups in Italy was similar to that of the other Countries considered (table 3), but a number of differences emerged. The incidence rate of Hodgkin lymphomas in Italy was twice that observed in young Americans, British, and Scandinavians. Higher cancer incidence rates in Italy also emerged for thyroid cancer. The incidence rate of leukaemia in Italian girls was similar to that reported in the USA and slightly greater than in the UK and Nordic Countries, while homogenous rates were observed in boys.*

### Conclusions

*The most recent data from Italian cancer registries covering the years 2003-2008 showed an average annual incidence rate of 269 new cases per million adolescents, unchanged compared with the previous report.<sup>10</sup> Continuing increase in the incidence of epithelial tumours, particularly in girls, made the rates of these tumours as high as those of lymphomas, which are the most common type of neoplasms in this age group. Italian women<sup>11</sup> have rates of thyroid cancer among the highest in the world; the trend in Italian female adolescents seems less steep than in older groups.<sup>12</sup> Increasing incidence trends in girls and decreasing incidence trends in boys, with or without inclusion of non-malignant tumours of the central nervous system (see «Incidence trends», 175-184), resulted in similar incidence rates in boys and girls in the last decade of observation (1998-2008).*

## BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. AIOM, AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2012. Intermedia Editore, Brescia, 2012. Available at: [www.medinews.it](http://www.medinews.it)
2. <http://www.istat.it/it/archivio/58063>
3. Bleyer A, Barr R, Hayes-Lattin B et al. The distinctive biology of cancer in adolescents and young adults. *Nat Rev Cancer* 2008;8(4):288-98.
4. Gatta G, Zigon G, Capocaccia R et al. Survival European children and young adults with cancer diagnosed 1995-2002. *Eur J Cancer* 2009;45(6):992-1005.
5. Pritchard-Jones, 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.
6. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, et al. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 5.1 (March 2012). Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society. Available at: <http://www.ncr.nu> (ultimo accesso: 24.10.2012).
7. Cancer Research UK, available at <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/incidence/age/> (ultimo accesso: 24.10.2012).
8. Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations)*. National Cancer Institute, Bethesda, MD. Available at: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2009\\_pops09/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/) based on November 2011 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2012. (ultimo accesso: 24.10.2012).
9. World Health Organisation. *International Classification of Diseases, 10th revision*. Geneva, WHO, 1992.
10. AIRTUM Working Group. Italian Cancer Figures – Report 2008. Childhood Cancer. *Epidemiol Prev* 2008;32(2) Suppl 2:1-111.
11. Curado MP, Edwards B, Shin HR et al (eds). *Cancer Incidence in Five Continents*. Vol. IX, IARC Sci Publ No. 160, Lyon, IARC, 2007.
12. 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.

## 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 extraosseous 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).

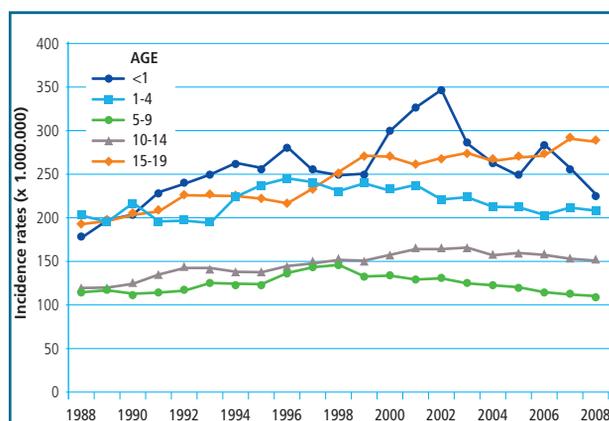
Trends of all malignant neoplasms between 1988 and 2008 by finer age groups are shown in figure 1, together with the

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, Gandemer 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.

## Capitolo 1.7

# La sopravvivenza dei bambini e degli adolescenti

## Cancer survival in children and adolescents

### Introduzione e metodi

Nello studio della sopravvivenza sono stati considerati i primi e i secondi tumori insorti in età pediatrica definiti secondo la terza revisione della classificazione internazionale dei tumori infantili (ICCC-3)<sup>1</sup> e le regole IACR-IARC.<sup>2</sup> Sono stati esclusi i casi noti dal solo certificato di morte o con base di diagnosi autoptica. L'aggiornamento dello stato in vita è al 31.12.2008. È stata stimata la sopravvivenza osservata a 5 anni dalla diagnosi secondo il metodo di Kaplan-Meier con l'approccio di periodo con una finestra temporale di 6 anni (2003-2008).

L'analisi di periodo dà una misura della sopravvivenza attesa per i casi diagnosticati più recentemente, per i quali tuttavia non si dispone ancora di un tempo d'osservazione sufficientemente lungo. Per l'analisi dei trend di sopravvivenza sono stati selezionati gli 11 registri inclusi nell'analisi dei trend temporali di incidenza di lungo periodo (pool 1988-2008). Sono stati considerati gli stessi periodi: 3 quinquennali e uno di 6 anni (1988-1992, 1993-1997, 1998-2002, 2003-2008) ed è stata calcolata la sopravvivenza osservata a 5, 10 e 15 anni dalla diagnosi con metodo ibrido,<sup>3</sup> ovvero con metodo di coorte sulla casistica incidente in ciascun quinquennio per le durate osservate, e con metodo di periodo per follow-up non ancora osservato (vd. «Materiali e metodi», pp. 14-24). Nelle figure 1a e 1b le stime ottenute con il metodo di coorte sono indicate da linee continue, quelle ottenute con metodo di periodo (2003-2008) sono indicate dai punti mostrati nell'ultimo periodo.

La sopravvivenza è stata valutata anche per singola area geografica e per sottogruppi di età. Per limitare il problema della distribuzione eterogenea dei casi nei confronti geografici è stato definito un aggiustamento per sede neoplastica (case-mix) sulla base della distribuzione della casistica 2003-2008 nella fascia di età 0-14 e 15-19 anni. Le categorie considerate sono state i gruppi di maggiore rilievo:

- I Leucemie;
- II Linfomi;
- III Sistema nervoso centrale;

### Introduction and methods

*In the present study on survival we included both first and second primary cancers classified according to the third revision of the International Classification of Childhood Cancer (ICCC-3)<sup>1</sup> and to the IACR-IARC rules.<sup>2</sup> Cases identified through autopsy reports or death certificates alone were excluded. All cancer registries provided follow-up status at 12.31.2008. We computed 5-year observed survival according to the Kaplan-Meier method, with a period approach, considering a time span of 6 years (2003-2008).*

*The period approach makes it possible to use information from recently diagnosed cases which do not have a complete follow-up. Eleven cancer registries were included in the survival trend analyses (pool 1988-2008), considering the following periods: 1988-1992, 1993-1997, 1998-2002, and 2003-2008. Observed survival was computed at 5, 10, and 15 years since diagnosis by cohort or by the period method<sup>3</sup> in the presence of an incomplete follow-up (see «Materials and methods», pp. 14-24). In figures 1a and 1b, continuous lines represent estimates calculated using the cohort method, while point estimates for the last period (2003-2008) have been obtained using period approach. Survivals were also estimated by area and age group. In order to minimize bias in geographical comparisons, a cancer site (case-mix) adjustment was defined using the distribution of cases during 2003-2008 in the age groups 0-14 and 15-19 years. The most important cancer categories were considered:*

- I Leukaemia;
- II Lymphoma;
- III Tumours of the central nervous system;
- IV Neuroblastoma and other peripheral nervous cell tumours;
- VI Renal tumour;
- VIII Malignant bone tumour;
- IX Soft tissue and other extraosseous sarcomas;
- all the cancer sites were brought together in a single category (see All malignant tumours data sheet, pp. 152-157).

*In comparisons, no relevant impact on results emerged after adjustment for case-mix or age. Consequently, table 1, figures and comments referring to crude comparisons and specific situations*

- IV Neuroblastoma e altri nervi periferici;
- VI Tumori renali;
- VIII Tumori ossei;
- IX Tessuti molli e altri sarcomi;
- una categoria unica per tutti i tumori

(vd. scheda «Tutti i tumori maligni», pp. 152-157).

Nei confronti l'aggiustamento per case-mix ed età non ha modificato significativamente i risultati, pertanto la tabella 1, le figure e i relativi commenti si riferiscono a risultati non aggiustati per età e case-mix; le situazioni in cui l'aggiustamento ha modificato le stime, sono espressamente citati nel commento. Va ricordato che la mortalità per cause competitive nei bambini è molto bassa, quindi in queste fasce d'età viene calcolata la sopravvivenza osservata, a differenza degli adulti, per cui solitamente si calcola la sopravvivenza relativa allo scopo di aggiustare per la mortalità dovuta ad altre cause. Riportiamo stime di sopravvivenza anche per categorie nosologiche ICCO molto rare con meno di 20 casi che sono comunque più informative delle casistiche storiche selezionate che si possono trovare in letteratura.

All'interno del gruppo di età 0-19 anni vanno distinti due maggiori sottogruppi, i bambini (0-14 anni) e gli adolescenti (15-19 anni), che presentano caratteristiche tra loro diverse tali da determinare una prognosi distinta: differente distribuzione di neoplasie a diversa prognosi, differenti protocolli di trattamento, percorsi diagnostico-terapeutici seguiti e differente biologia dell'ospite.

### Bambini 0-14 anni

Negli ultimi 15 anni, la sopravvivenza a 5 anni da una diagnosi di tumore maligno nella fascia di età 0-14 anni è notevolmente migliorata, con un guadagno di 12 punti per-

cento modificata da aggiustamenti sono discusse nel testo. È da notare che la mortalità competitiva nei bambini è trascurabile, consentendo il calcolo della sopravvivenza osservata in queste fasce di età, mentre la sopravvivenza relativa in adulti è usata per aggiustare la mortalità per cause competitive (general mortality).

Stime di sopravvivenza sono riportate anche per sottogruppi ICCO rari, in quanto sono più informative delle casistiche selezionate.

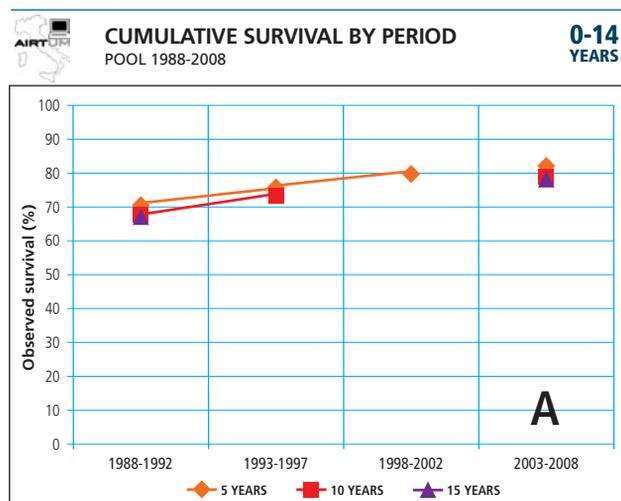
In età 0-19 anni, due principali sottogruppi di età sono stati considerati (bambini di età 0-14 anni e adolescenti di età 15-19 anni), perché rappresentavano caratteristiche che potrebbero aver avuto un impatto sulla prognosi (i.e., differenze nella distribuzione di neoplasie con prognosi eterogenea, protocolli di trattamento e strategie diagnostiche-terapeutiche, e biologia dell'ospite).

### Children aged 0-14 years

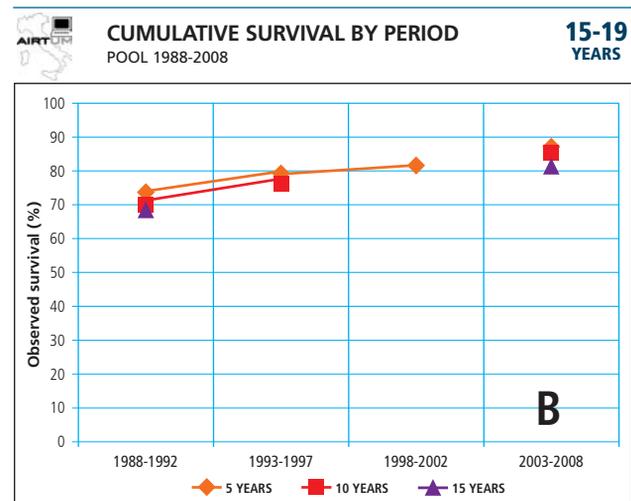
Nei 15 anni scorsi, i tumori maligni nella fascia di età 0-14 anni hanno mostrato un drammatico aumento (+12%) della sopravvivenza a 5 anni, da 70% nel 1988-1993 a 82% per i casi diagnosticati nel 2003-2008 (figura 1a). La sopravvivenza a 15 anni dopo la diagnosi per i casi più recenti è superiore al 75%, molto simile alla stima della sopravvivenza a 5 anni, suggerendo che i bambini in remissione 5 anni dopo la diagnosi presentano un'aspettativa di vita vicina a quella dei bambini che non sono mai stati diagnosticati con un tumore.

La sopravvivenza è differente per sottogruppi di età, con valori inferiori (78%; 95%CI 66-87%) nel primo anno di età, mentre è 83% (95%CI 77-88%) a 1-4 anni di età, 79% (95%CI 71-85%) a 5-9 anni, e 83% (95%CI 76-87%) a 10-14 anni (figura 2). I principali determinanti di queste differenze includono la molto bassa incidenza di linfomi, che aumenta con l'età, e una maggiore incidenza di leucemie linfoidi e tumori del sistema nervoso centrale (prognosi più severa) durante il primo anno di età. Al di sotto dei 15 anni di età, le leucemie rappresentavano approssimativamente

#### ALL MALIGNANT TUMOURS



#### ALL MALIGNANT TUMOURS



**Figura 1.** Trend di sopravvivenza a 5, 10, e 15 anni dalla diagnosi per tutti i tumori maligni diagnosticati nei bambini (a) e negli adolescenti (b). AIRTUM, pool 1988-2008.

**Figure 1.** Time trends of 5-, 10-, and 15-year survival for all malignant neoplasms in children (a) and adolescents (b). AIRTUM, pool 1988-2008.

centuali: dal 70% del periodo 1988-1993 si è passati, infatti, all'82% del periodo 2003-2008 (figura 1a). La sopravvivenza stimata a 15 anni dalla diagnosi per i casi recenti è superiore al 75% e molto vicina al valore stimato a 5 anni. Questo indica che i bambini in remissione dopo 5 anni dalla diagnosi hanno un'aspettativa di vita vicina a quella dei loro coetanei che non hanno avuto un tumore. All'interno di questa fascia di età la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è però diversa per i vari sottogruppi; il valore più basso, 78% (IC95% 66-87%), è relativo al primo anno di vita; i valori nelle altre fasce sono: 83% (IC95% 77-88%) in età 1-4 anni, 79% (IC95% 71-85%) in età 5-9 anni e 83% (IC95% 76-87%) fra 10 e 14 anni (figura 2).

Determinanti principali di queste differenze sono la bassissima incidenza di linfomi nel primo anno di vita, che cresce poi con l'età, e una maggiore incidenza nel primo anno di vita di leucemie linfoidi acute e tumori cerebrali (prognosi meno favorevole). All'interno dell'intera fascia di età 0-14 anni, le leucemie rappresentano circa un terzo (32%) di tutti i tumori maligni; la sopravvivenza a 5 anni è dell'85% (IC95% 83-87%) (tabella 1). Le leucemie sono il gruppo di neoplasie in cui è stato realizzato il maggior incremento di sopravvivenza negli ultimi 15 anni: dal 68% del periodo 1988-2003 si è raggiunto l'83% nel periodo 2003-2008. Nell'ambito delle leucemie, quelle linfoidi rappresentano il gruppo di maggiore peso (80%) con una sopravvivenza a 5 anni dell'89% (IC95% 86-91%), mentre le leucemie mieloidi acute (13% del totale delle leucemie) presentano una prognosi peggiore, con una sopravvivenza a 5 anni del 65% (IC95% 56-73%).

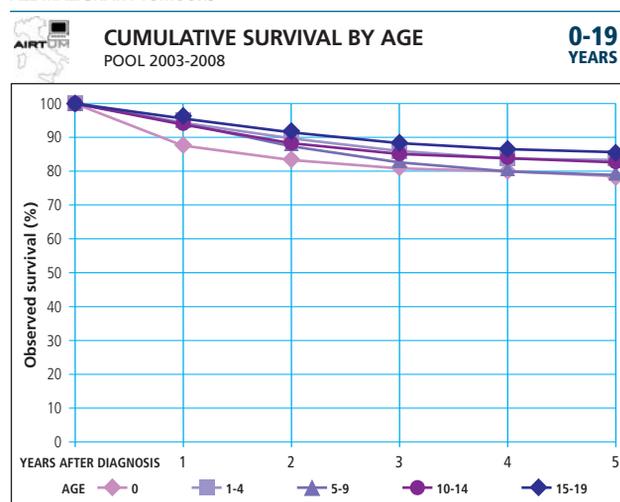
I linfomi rappresentano per numerosità il secondo gruppo di neoplasie in età infantile (16%) con una sopravvivenza osservata a 5 anni dell'89% (IC95% 86-92%). All'interno di questo gruppo, i linfomi di Hodgkin (HL) e i non-Hodgkin (NHL) presentano una diversa sopravvivenza: 94% (IC95% 90-97%) gli HL e 84% (IC95% 79-89%) gli NHL. Tra i tumori a migliore prognosi vi sono i tumori del rene (89%; IC95% 83-93%) e i tumori dei tessuti molli (79%; IC95% 73-84%); ciascun gruppo rappresenta il 5% del totale delle neoplasie. Tumori a prognosi peggiore sono i tumori maligni dell'SNC (64%; IC95% 59-68%), i neuroblastomi (73%; IC95% 67-78%) e i tumori maligni delle ossa (64%; IC95% 56-71%), che rappresentano rispettivamente il 13%, l'8% e il 6% del totale delle neoplasie.

Il confronto della sopravvivenza dei bambini affetti da tumore per macroaree nazionali, non evidenzia significative differenze geografiche, al contrario di quanto osservato negli adulti.<sup>4</sup>

### Adolescenti (15-19 anni)

I tumori degli adolescenti sono un complesso di tumori tipici sia del bambino (per esempio, ALL) sia dell'età adolescenziale (gonadi e Hodgkin) e dell'età adulta. A differenza dei bambini, per i quali si è sviluppata presto la rete di oncematologia pediatrica che ha portato alla definizione di

#### ALL MALIGNANT TUMOURS



**Figura 2.** Sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi per tumori maligni diagnosticati in bambini e adolescenti inclusi nella banca dati AIRTUM nel periodo 2003-2008, per fasce di età.

**Figure 2.** Five-year survival for all malignant neoplasms diagnosed in 2003-2008 in children and adolescents, by age group. AIRTUM database.

one third (32%) of all malignant neoplasms, with a 5-year survival of 85% (95%CI 83-87%) (table 1). They represented the site group showing the most marked 5-year survival increases in the last 15 years (i.e., from 68% in 1988-2003 to 83% in 2003-2008). Among leukaemias, 80% of cases were lymphoid leukaemia, with a 5-year survival of 89% (95%CI 86-91%), while 13% were acute myeloid leukaemias showing a more severe prognosis, with a 5-year survival of 65% (95%CI 56-73%). Lymphomas were the second most frequent group of tumours in children (16%); in addition, they had an observed 5-year survival of 89% (95%CI 86-92%). In this group, Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas showed a significant difference in 5-year survival: 94% (95%CI 90-97%) and 84% (95%CI 79-89%), respectively.

Neoplasms with a good prognosis in the study period included renal tumours (89%; 95%CI 83-93%) and soft tissue sarcomas (79%; 95%CI 73-84%), each representing 5% of all neoplasms. Conversely, tumours with more severe prognosis included malignant tumours of the central nervous system (64%; 95%CI 59-68%), neuroblastomas (73%; 95%CI 67-78%), and bone tumours (64%; 95%CI 56-71%), each representing 13%, 8%, and 6% of all neoplasms, respectively.

No significant geographical heterogeneity between Italian areas emerged for survival after cancer diagnosis in children, at variance with recent reports for adults.<sup>4</sup>

### Adolescents aged 15-19 years

Cancer in adolescents is a mix of neoplasms typical of childhood (e.g., ALL), neoplasms typical of teenagers (lymphoma and gonadal tumours), and cancers common in adults. Unlike children, adolescents are still lacking specialized referral centres that can

ICCC-3	0-14 YEARS	15-19 YEARS		
	Total OS % (95%CI)	Boys OS % (95%CI)	Girls OS % (95%CI)	Total OS % (95%CI)
I Leukaemia	85 (83-87)	74 (65-81)	70 (59-79)	72 (65-78)
Ia Lymphoid leukaemia	89 (86-91)	70 (57-80)	63 (46-77)	68 (57-76)
Ib Acute myeloid leukaemia	65 (56-73)	70 (49-84)	65 (42-81)	68 (53-79)
II Lymphoma	89 (86-92)	90 (86-93)	93 (89-96)	91 (89-93)
IIa Hodgkin lymphoma	94 (90-97)	93 (88-96)	95 (91-97)	94 (91-96)
IIb-IIc Non-Hodgkin lymphoma (Burkitt lymphoma included)	84 (79-89)	83 (73-89)	83 (69-91)	83 (76-88)
III Malignant tumours of the CNS	64 (59-68)	58 (44-69)	76 (63-85)	67 (57-75)
IIIc Intracranial and intraspinal embryonal tumour	62 (53-70)	71 (40-88)	91 (51-99)	79 (57-91)
IV Neuroblastoma and other peripheral nervous cell tumours	73 (67-78)	33 (1-77)	50 (1-91)	48 (10-79)
V Retinoblastoma	99 (91-100)	–	–	–
VI Renal tumour	89 (83-93)	100	100	100
VII Hepatic tumour	82 (65-92)	44 (7-78)	n.e.	48 (8-81)
VIII Malignant bone tumour	64 (56-71)	66 (53-77)	56 (33-73)	64 (52-73)
VIIIa Osteosarcoma	66 (54-75)	69 (48-82)	57 (22-81)	66 (48-78)
VIIIc Ewing tumour and related sarcomas of the bone	64 (52-74)	58 (31-77)	38 (9-68)	53 (33-70)
IX Soft tissue and other extraosseous sarcomas	79 (73-84)	63 (50-73)	84 (68-93)	71 (61-78)
IXa Rhabdomyosarcoma	74 (63-81)	63 (36-81)	62 (27-83)	62 (40-77)
X Germ cell tumour, trophoblastic tumour, and neoplasms of the gonads	87 (78-92)	95 (89-97)	91 (77-96)	94 (89-96)
XI Other malignant epithelial neoplasms and melanoma	94 (89-97)	92 (86-96)	95 (92-97)	94 (92-96)
XIb Thyroid carcinoma	100	100	100	100
<b>All malignant tumours</b>	<b>82</b> (80-83)	<b>83</b> (80-85)	<b>89</b> (86-91)	<b>86</b> (84-87)

n.e. = non stimato / not estimated

**Tabella 1.** Sopravvivenza osservata (OS) a 5 anni con l'approccio di periodo per bambini (0-14 anni) e adolescenti (15-19 anni) per le principali categorie di tumori maligni. Banca dati AIRTUM, periodo 2003-2008.

**Table 1.** Five-year observed survival (OS, period approach) in children (0-14 years) and adolescents (15-19 years) by site group. AIRTUM database, 2003-2008.

protocolli *evidence-based* e a un'alta copertura del bisogno, per molto tempo gli adolescenti non hanno avuto servizi di riferimento dedicati; tuttora molti non sono riferiti a centri di oncematologia pediatrica nemmeno quando affetti da patologia tipica di questa età (vd. «Pratica clinica ed epidemiologia», pp. 211-216). I protocolli di cura per alcuni tipi di tumore sono molto diversi per casi pediatrici e adulti e la loro efficacia è diversa a seconda dell'età del paziente. Non avendo centri di riferimento dedicati gli adolescenti possono ricevere protocolli terapeutici diversi a seconda della struttura in cui vengono curati. Gli adolescenti hanno una sopravvivenza a 5 anni dell'86%

*ensure the development of specific protocols through clinical trials and guarantee high coverage of this group of cases (see «Epidemiology and clinical practice», pp. 211-216); only 25% of these cases are treated in AIEOP centres. Optimal treatment protocols and their efficacy for certain tumour types are quite different depending on patient age. In the absence of specialized referral services, adolescents may receive different therapeutic regimens depending on where they are admitted. Five-year survival in adolescents in Italy was 86% (95%CI 84-87%) (table 1). Higher levels of 5-year survival (>90%) emerged for lymphomas (in particular, for Hodgkin subtypes), which represent the most frequent site group in adolescents, epithelial tumours*

(IC95% 84-87%) (tabella 1). I tumori con prognosi migliore (sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi >90%) sono i linfomi e in particolare i linfomi di Hodgkin, che sono anche i tumori più frequenti negli adolescenti, i carcinomi e i tumori epiteliali (94%; IC95% 92-96%), e i tumori a cellule germinali (94%; IC95% 89-96%). Le leucemie, altro gruppo di tumori frequente negli adolescenti dopo i linfomi e i tumori epiteliali (tiroide), hanno una sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi del 72% (IC95% 65-78%), senza differenze tra leucemia linfoide e mieloide (68%). È importante sottolineare che la sopravvivenza degli adolescenti per la leucemia linfoide è quasi raddoppiata nel 2003-2008 (68%; IC95% 57-76%) rispetto al periodo 1998-2002,<sup>5</sup> anche se continua a essere inferiore rispetto ai bambini (89%; IC95% 86-91%). I pazienti adolescenti con tumore del sistema nervoso centrale, dell'osso e delle parti molli hanno sopravvivenze di circa il 60%-70% (tabella 1).

Le ragazze hanno sopravvivenza (89%; IC95% 86-91%) leggermente migliore dei ragazzi (83%; IC95% 80-85%), anche se per nessun tumore specifico la prognosi è significativamente diversa. La ragione di questa osservazione è dovuta alla maggior incidenza di linfomi di Hodgkin nelle ragazze (71% vs. 58% di tutti i linfomi nei maschi) e dei tumori della tiroide (3 volte più frequente nelle ragazze che nei ragazzi) che hanno una sopravvivenza a 5 anni rispettivamente del 95% e 100%. Se aggiustiamo per case-mix, le differenze tra ragazzi e ragazze perdono di significatività statistica (maschi; 84%; IC95% 78-88% vs. femmine: 87%; IC95% 81-92%).

La figura 2 riporta la sopravvivenza per gruppi di età. Gli adolescenti hanno una sopravvivenza leggermente superiore (86%; IC95% 84-87%) a quella dei bambini di 0-14 anni (82%; IC95% 80-83%), anche se questa migliore prognosi è dovuta al case-mix, cioè al fatto che i tumori più frequenti negli adolescenti (linfomi, carcinomi e tumori epiteliali e tumori a cellule germinali, in tutto il 70%) hanno sopravvivenze >90%. Aggiustando per case-mix, la differenza delle sopravvivenze a 5 anni dalla diagnosi perde di significatività e diventa 81% (IC95% 78-84%) nei bambini e 85% (IC95% 81-89%) negli adolescenti.

La sopravvivenza degli adolescenti è più simile a quella dei bambini di 1-4 anni che sono quelli con la migliore prognosi rispetto agli altri gruppi (<1; 5-9; 10-14). Non sono state rilevate differenze per tutti i tumori e per le diverse categorie tumorali nelle diverse aree geografiche.

In Italia, la sopravvivenza degli adolescenti è migliorata negli ultimi 15 anni, con un incremento percentuale dell'ultimo periodo (2003-2008) rispetto al primo (1998-2002) del 17%, e la sopravvivenza attesa a 15 anni dalla diagnosi è superiore all'80% (figura 1b). Per la maggior parte dei tumori degli adolescenti si sono avuti miglioramenti percentuali tra il 4% e il 13% (vd. «Schede specifiche per tumore», pp. 31-163), ma le leucemie sono i tumori che contribuiscono maggiormente al miglioramento della sopravvivenza di tutti i tumori degli adolescenti.

(94%; 95%CI 92-96%), and germ cell tumours (94%; 95%CI 89-96%). Leukaemia was the third most frequent group in adolescents after lymphomas and epithelial cancers, showing a 5-year survival of 72% (95%CI 65-78%). No significant difference emerged between lymphoid and myeloid leukaemias (68%). It should be noted that survival in adolescents was affected by lymphoid leukaemia being nearly two-fold higher in 2003-2008 (68%; 95%CI 57-76%) than in 1998-2002,<sup>5</sup> although it was still lower than in children (89%; 95%CI 86-91%). Adolescent patients with a tumour of the central nervous system, bone, or soft tissue showed a 5-year survival between 60% and 70%.

Girls showed a slightly higher survival (89%; 95%CI 86-91%) than boys (83%; 95%CI 80-85%), although no significant heterogeneity between sexes emerged by specific cancer site. The difference was due to the higher incidence of Hodgkin lymphomas in girls (71% of all lymphomas) than in boys (58%), and of thyroid cancer (3-fold more frequent in girls than in boys), showing 5-year survival rates of 95% and 100%, respectively. Heterogeneity between sexes was no longer statistically significant after case-mix adjustment: rates were 84% (95%CI 78-88%) in boys and 87% (95%CI 81-92%) in girls.

Figure 2 shows survival in finer age groups. For adolescents, a slightly higher 5-year survival was reported (86%; 95%CI 84-87%) in comparison with children aged 0-14 years (82%; 95%CI 80-83%), although the better prognosis was due to different case-mix, i.e., a higher proportion of cancer with good prognosis (>90%) in adolescent patients (lymphomas, epithelial and germ cell tumours, representing 70% of all neoplasms). After case-mix adjustment, no heterogeneity between ages emerged, with survival rates of 81% in children (95%CI 78-84%) and 85% (95%CI 81-89%) in adolescents, which is closer to the 5-year survival in children aged 1-4 years (i.e., age group with best prognosis).

No relevant heterogeneity in survival rates emerged by geographical areas for all neoplasms or site group.

In Italy, survival after cancer in adolescents improved in the last 15 years of observation, with a 17% increase in the 2003-2008 period compared to 1998-2002 and a 15-year estimated survival which is higher than 80% (figure 1b). Increases between 4% and 13% were observed for most tumour sites in adolescents (see specific fact sheets). Survival improvement was mainly due to improvement in leukaemia survival rates.

The current results were in good agreement with the findings reported in Europe for the early 2000s by the EURO-CARE4 project.<sup>6</sup> Conversely, in the United States the increase in survival for all malignant neoplasms was lower in adolescents than in children or adults.<sup>7</sup>

## Conclusions

The significant advances in paediatric oncology in the last 15 years are largely due to national and international cooperative research and care, as well as improvements in diagnostics and care. In this period, according to AIRTUM data, which cover 47% of the Italian population below the age of 20 years, survival rates after cancer diagnosis improved significantly in the 0-19

Questi dati concordano con quelli riguardanti l'Europa riportati all'inizio degli anni Duemila dal progetto EURO-CARE 4.<sup>6</sup> Negli Stati Uniti, invece, si era registrato un miglioramento dello sopravvivenza per tutti i tumori inferiore rispetto a quello osservato per bambini e adulti.<sup>7</sup>

## Conclusioni

L'attività collaborativa a livello nazionale e internazionale di ricerca e cura, nonché l'ottimizzazione dei percorsi di diagnosi e cura, hanno contribuito all'importante successo dell'oncologia pediatrica negli ultimi 15 anni. In tale periodo, infatti, secondo i dati AIRTUM, che descrivono il 47% della popolazione infantile e adolescenziale italiana, la sopravvivenza dopo una diagnosi di tumore è migliorata significativamente nella fascia di età 0-19 anni con un guadagno netto di 12 punti percentuali nella sopravvivenza osservata a 5 anni: si è passati dal 72% del periodo 1988-1993, all'83% del periodo 2003-2008. Inoltre, a differenza della sopravvivenza oncologica osservata in età adulta, quella in età pediatrica e adolescenziale è caratterizzata da un alto numero di guariti. I dati, infatti, evidenziano che la sopravvivenza osservata a 15 anni dalla diagnosi è simile a quella osservata a breve termine (5 anni dalla diagnosi) con meno di 4 punti percentuali di differenza nei bambini e 5 negli adolescenti (figure 1a e 1b). Tale peculiarità dell'età infantile può essere ascritta a una serie combinata di fattori: disponibilità e utilizzo di protocolli di trattamento maggiormente efficaci e standardizzati, comorbidità ridotta o assente. Il maggior numero di bambini guariti e la specificità biologica dell'età rimandano comunque a una loro attenta osservazione nel tempo al fine di rilevare la possibile insorgenza di effetti a distanza dei trattamenti (insorgenza di secondi tumori, patologie cardiache e respiratorie) e di difficoltà di inserimento sociale dei pazienti.

Ci sembra importante continuare ad approfondire lo studio dei tumori nella classe di età adolescenziale soprattutto per quelle neoplasie per le quali la prognosi è peggiore che nei bambini. Gli adolescenti sono spesso esclusi dagli studi clinici controllati e non è chiaro se debbano venire trattati in ambito pediatrico o come pazienti adulti. Non esistono protocolli diagnostico-terapeutici specifici per gli adolescenti, anche se questa fascia di età presenta caratteristiche uniche (anche in termini di sviluppo psicologico e di integrazione sociale) rispetto ai bambini e agli adulti.<sup>8</sup> Obiettivi per il futuro dovrebbero essere l'approfondimento delle caratteristiche clinico-patologiche dei tumori giovanili e la definizione di linee guida per le procedure diagnostico-terapeutiche, in particolare per le neoplasie che mostrano una sopravvivenza inferiore negli adolescenti rispetto ai bambini sotto i 15 anni di età. Saranno necessari inoltre studi collaborativi fra AIRTUM e la Società italiana di ematologia e oncologia pediatrica (vd. «L'assistenza dei pazienti oncologici in età 0-19 anni», pp. 208-210) per studiare la diversa prognosi tra bambini e giovani, per migliorare la prognosi degli adolescenti con cancro e per monitorare nel tempo l'andamento della sopravvivenza in questa fascia di età.

*years age group, reaching a 12% increase in 5-year survival, from 72% in the 1988-1993 period to 83% in 2003-2008. Moreover, unlike in adults, a distinguishing feature of survival after cancer observed in children and adolescents was the high proportion of cured patients. Our data showed that 15-year survival was only slightly lower (<4% in children and <5% in adolescents) than 5-year survival (figure 1a and 1b). This pattern can be explained by a combination of several factors, in particular availability of and adherence to effective and standardized treatment protocols, and negligible comorbidity. However, the high number of cured children and their biological specificity highlight the importance of a follow-up aimed at anticipating and controlling possible long-term side effects of treatment (e.g., second tumours, heart or respiratory tract complications) and supporting social rehabilitation. As regards adolescents, we must emphasize the importance of further studying cancer in this age group, which is often excluded from randomized clinical trials.<sup>8</sup> As a consequence, it is not always clear whether these patients should be considered as paediatric or adult patients. To date, no specific diagnostic and therapeutic protocols exist for adolescent cancer cases, despite the fact that this age group shows peculiar characteristics compared to children or adults in terms of psychological development and social activity. Further studies are required to explore clinical and pathological characteristics of tumours at young ages, in order to develop dedicated protocols for diagnostic and therapeutic strategies, in particular for neoplasms that show lower survival in adolescents in comparison to children below the age of 15 years. Collaborative studies between AIRTUM and the Italian Society of Paediatric Haematology and Oncology (see «Care for cancer patients aged 0-19»), pp. 208-210) will help to elucidate the differences in survival between adults and children and improve cancer prognosis in adolescents.*

## BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, Third Edition. *Cancer* 2005;103(7):1457-67.
2. IARC, WHO, IACR, ENCR. *International rules for multiple primary cancers (ICD-O third edition)*. Internal Report 2004/02. Iarc, Lyon, 2004. Available at: [www.iacr.com.fr/MPrules\\_july2004.pdf](http://www.iacr.com.fr/MPrules_july2004.pdf)
3. Brenner H, Rachet B. Hybrid analysis for up-to-date long term survival rates in cancer registries with delayed recording of incident cases. *Eur J Cancer* 2004;40(16):2494-501.
4. AIRTUM Working group. Italian Cancer Figures – Report 2011. Survival of cancer patients in Italy. *Epidemiol Prev* 2011;35(5-6) Suppl. 3:1-200.
5. AIRTUM Working Group. Italian Cancer Figures – Report 2008. Childhood Cancer: incidence, survival, trends. *Epidemiol Prev* 2008;32(2) Suppl. 2:1-111.
6. Gatta G, Zigon G, Capocaccia R et al. Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995-2002. *Eur J Cancer* 2009;45(6):992-1005.
7. Bleyer A, Viny A, Barr R. Cancer in 15- to 29-year-olds by primary site. *Oncologist* 2006;11(6):590-601.
8. Ferrari A, Bleyer A. Participation of adolescents with cancer in clinical trials. *Cancer Treat Rev* 2007;33(7):603-8.