



## Capitolo 6

# Persone vive dopo una diagnosi di tumore in età pediatrica

## People living after cancer in childhood

### INTRODUZIONE

Le persone che hanno avuto nel corso della loro infanzia una diagnosi di tumore e che sono state curate rappresentano un sottoinsieme della popolazione importante, sia dal punto di vista epidemiologico, sia in termini di organizzazione del servizio sanitario. Oggigiorno la prognosi di molti tumori infantili è piuttosto buona e molti giovani pazienti diventano lungosopravvivenuti. Si tratta di persone che potrebbero richiedere un monitoraggio specifico, in quanto alcune condizioni, quali le conseguenze psicofisiche della malattia, il rischio di alcune patologie (in particolare malattie cardiovascolari, diabete e infertilità) o successivi tumori legati all'aggressività dei trattamenti, possono persistere durante il corso della loro vita.<sup>1-3</sup>

Conoscere la numerosità e le caratteristiche demografiche delle persone vive dopo un tumore pediatrico rappresenta un primo passo per la valutazione dei loro bisogni sanitari a medio e lungo termine. La stima della prevalenza dei pazienti cui è stato diagnosticato un tumore diagnosticati in età infantile ha richiesto lo sviluppo di un metodo ad hoc, detto CHILDPREV,<sup>4</sup> che deriva dal metodo comunemente utilizzato (indice di completezza) per la stima della prevalenza completa a partire dai dati dei registri tumori.<sup>5-7</sup>

Lo scopo di questo capitolo è di fornire una stima preliminare del numero di persone che vivono dopo una diagnosi di tumore in età infantile attraverso la prima applicazione del metodo CHILDPREV ai dati di alcuni registri italiani. Il capitolo illustra brevemente potenzialità e limiti del metodo.

### MATERIALI

Sono stati inclusi nello studio i casi incidenti di primo tumore (tutte le sedi tumorali) provenienti da 9 registri appartenenti al database di AIRTUM (AIRTUM-9) che possiedono almeno 15 anni di dati di incidenza e follow-up alla data di prevalenza (1.1.2006), scelta come il più recente anno comune di incidenza. I registri tumori inclusi in AIRTUM-9 sono elencati in tabella 1, che contiene informazioni specifiche riguardanti i registri (popolazione coperta, periodo di attività) e i dati disponibili (numero di casi incidenti di età 0-14 diagnosticati durante tutto il periodo di attività del registro, numero di casi prevalenti diagnosticati in età 0-14 e vivi al 1.1.2006). Sia la data d'inizio sia il periodo di attività variano da un registro all'altro; per il pool AIRTUM-9 la data comune di inizio registrazione è il 1.1.1991, la data di prevalenza il 1.1.2006 e la lunghezza

### INTRODUCTION

*Individuals cured from a cancer diagnosed in their childhood represent a subgroup of the population of interest from both epidemiological and healthcare management perspectives. Nowadays, the prognosis of many childhood cancers is fairly good and most young patients become long-term survivors. Potentially, these patients require extra medical care because of the disease psychological and physical consequences, such as the increased risk of selected conditions (in particular, cardiovascular diseases, diabetes, and infertility problems) or subsequent cancers due to the aggressiveness of the treatments, which may persist throughout their life.<sup>1-3</sup>*

*Information on the number of survivors after childhood cancer and their demographical characteristics represents a first step necessary to evaluate their healthcare needs in the medium and long terms. Estimates of prevalence of patients with cancers diagnosed during childhood required the development of an ad hoc method, called CHILDPREV,<sup>4</sup> deriving from the completeness index approach, generally applied to estimate complete prevalence from cancer registry data.<sup>5-7</sup>*

*Aim of this chapter is to provide a preliminary estimate of the number of people living after a previous cancer diagnosis in childhood applying for the first time the CHILDPREV method to a subset of Italian cancer registries. This chapter describes in brief strengths and weaknesses of the method.*

### MATERIALS

*The method is applied to incident cases of first malignant tumours (all cancers combined) from nine cancer registries included in the AIRTUM database (AIRTUM-9) with at least 15 years of incidence and follow-up information at the prevalence date (1.1.2006) chosen as the most updated common year of incidence.*

*Table 1 shows the cancer registries included in AIRTUM-9 along with specific information regarding each registry (population covered, period of activity) and the available data (number of incident cases aged 0-14 years diagnosed during the whole period of activity, number of observed prevalent cases diagnosed at 0-14 years and who were still alive at 1.1.2006). The beginning of registration and the period of activity are different for each registry, so, to pool them together, the common date of beginning of registration was fixed at 1.1.1991 and prevalence at 1.1.2006. Only incident cases observed between 1.1.1991 and 1.1.2006 who were still alive at the prevalence date were considered. The registries common length is, therefore, L=15 years.*

del follow-up (L) è di 15 anni. Nelle successive analisi sono stati inclusi i casi incidenti osservati a partire dal 1.1.1991 e vivi al 1.1.2006.

## METODI

La stima della prevalenza completa nel caso di tumori diagnosticati in età infantile tra età 0 e  $t_0$ , dove  $t_0$  è l'estremo superiore dell'età infantile (generalmente 14 o 19 anni), da un registro che abbia L anni di attività non può essere ottenuta applicando il metodo dell'indice di completezza, in quanto la prevalenza osservata risulta diversa da zero solo nei pazienti più giovani, mentre è sempre zero nel caso di persone di età  $>t_0+L$ .

In questo contesto si applica il metodo CHILDPREV, che consiste nella ricostruzione della prevalenza non osservata di sopravvissuti diagnosticati prima dell'inizio dell'attività di registrazione, usando la prevalenza osservata per tutte le età e le stime dei parametri ottenute adattando modelli di incidenza e sopravvivenza ai dati forniti dal registro. I modelli utilizzati per l'applicazione illustrata nel capitolo sono gli stessi adottati per la stima della prevalenza completa di tutti i tumori nel caso di pazienti diagnosticati in ogni età. La validazione dei modelli e dei corrispondenti indici di completezza è descritta al capitolo 2 («Materiali e metodi» pp. 33-34), mentre i dettagli tecnici del metodo CHILDPREV sono descritti nell'articolo di Simonetti et al.<sup>4</sup>

Il metodo richiede serie storiche di lunghezza almeno pari all'intervallo di età considerato, nel nostro caso 15 anni (dalla nascita al compimento del 15° anno di età). Non è stato incluso il Registro tumori infantili del Piemonte, in quanto il metodo necessita la disponibilità delle informazioni relative a tutte le classi di età, inclusi gli adulti. Le stime sono state ottenute per tutte le età; tuttavia si è preferito limitarne la presentazione all'intervallo [0,84] anni a causa della scarsa numerosità dei casi osservati nelle classi anziane che rende poco affidabili le stime oltre gli 85 anni di età.

REGISTRY	POPULATION	INCIDENT CASES	OBSERVED PREVALENT CASES
	1.1.2006	1991-2005	1.1.2006
Ferrara	348 004	98	76
Firenze-Prato	1 164 979	377	281
Genova	870 840	227	181
Latina	510 824	228	173
Modena	657 874	192	153
Parma	407 182	120	82
Ragusa	298 807	121	92
Romagna	1 020 045	274	223
Veneto	2 065 234	625	466
<b>AIRTUM-9</b>	<b>7 343 789</b>	<b>2 262</b>	<b>1 727</b>

**Tabella 1.** Registri tumori AIRTUM-9: popolazione coperta, numero di casi incidenti di età 0-14 anni diagnosticati nel periodo 1991-2005, numero di casi prevalenti osservati diagnosticati in età 0-14 anni e vivi al 1.1.2006.

**Table 1.** AIRTUM-9 cancer registries: covered population, number of incident cases aged 0-14 years diagnosed during the 1991-2005 period, number of observed prevalent cases diagnosed at 0-14 years and still alive at 1.1.2006.

## METHODS

*Estimating complete prevalence of people who were diagnosed between ages 0 and  $t_0$ , where  $t_0$  is the upper limit of childhood age (usually 14 or 19 years), calculating complete prevalence from a registry of L years of activity presents an extra challenge, since the observed prevalence is non null only for younger patients; in particular, for people of age  $>t_0+L$  the observed prevalence is always zero and the completeness index method cannot be applied.*

*In this context, the CHILDPREV method can be applied. It consists of the reconstruction of the unobserved prevalence of survivors diagnosed before the beginning of the registration, starting from the observed quota and applying a modification of the completeness index method. Incidence and survival models here used are the same applied to estimate complete prevalence of all tumours, all ages combined. Validation of*

AGE	MALES			FEMALES			OVERALL		
	OBSERVED PREVALENCE	COMPLETE PREVALENCE	COMPLETE PREVALENCE PROPORTION PER 100,000	OBSERVED PREVALENCE	COMPLETE PREVALENCE	COMPLETE PREVALENCE PROPORTION PER 100,000	OBSERVED PREVALENCE	COMPLETE PREVALENCE	COMPLETE PREVALENCE PROPORTION PER 100,000
AT PREVALENCE DATE YEARS	CASES	CASES		CASES	CASES		CASES	CASES	
0-19	796	824	128	631	687	113	1 427	1 511	121
20-29	144	527	132	156	623	161	300	1 150	146
30-39	–	652	108	–	703	120	–	1 355	114
40-49	–	341	62	–	553	101	–	894	81
50-59	–	136	29	–	391	79	–	527	54
60-69	–	48	12	–	255	55	–	303	35
70-84	–	10	3	–	207	36	–	217	25
<b>0-84</b>	<b>940</b>	<b>2 538</b>	<b>75</b>	<b>787</b>	<b>3 419</b>	<b>93</b>	<b>1 727</b>	<b>5 957</b>	<b>85</b>

**Tabella 2.** Casi prevalenti osservati e prevalenza completa, per sesso e classe d'età. Registri tumori AIRTUM-9, 1.1.2006.

**Table 2.** Observed prevalent cases and estimates of complete prevalence, by sex and age group. AIRTUM-9 Cancer registries, 1.1.2006.

## RISULTATI

La tabella 2 riporta il numero di casi prevalenti osservati e la prevalenza completa (casi e proporzioni) stimata con il metodo CHILDPREV, per classi di età, separatamente per la popolazione maschile, femminile e in totale.

Al 1.1.2006 e nell'area coperta dai 9 registri tumori inclusi nell'analisi, sono stati osservati 1.727 sopravvissuti da tumore infantile (940 maschi e 787 femmine) di età compresa tra 0 e 29 anni e si stima fossero 5.957 i sopravvissuti (2.538 maschi e 3.419 femmine, rispettivamente 43% e 57% del totale) di età compresa tra 0 e 84 anni, pari a 85 persone su 100.000 abitanti. La percentuale di casi prevalenti non riportati nei registri tumori varia dal 63% nei maschi al 77% nelle femmine, a causa di differenze di genere nella sopravvivenza ai tumori.

La figura 1 rappresenta il numero di casi prevalenti osservati (barre scure) e la stima dei casi prevalenti non osservati (barre chiare) al 1.1.2006 dei casi di tumore diagnosticati in età 0-14 anni, separatamente per maschi e femmine (classi di età annuali). L'unione delle due parti dell'istogramma fornisce la prevalenza completa di persone diagnosticate in età infantile.

L'informazione sulla prevalenza fornita dai registri del pool è completa per i pazienti diagnosticati negli anni compresi tra 1991 e 2006: questi corrispondono a persone nate dopo il 1990, che hanno 15 anni o meno al 1.1.2006 (le barre scure coincidono con quelle chiare). L'informazione è parziale per i pazienti che avevano tra 1 e 14 anni nel 1991, cioè di età compresa tra 16 e 29 anni al 1.1.2006: soltanto i casi infantili diagnosticati dopo il 1991 sono registrati (le barre scure coprono solo parzialmente le barre chiare). Nessuna informazione è disponibile per i casi infantili diagnosticati prima del 1991, che hanno più di 29 anni al 1.1.2006 (ci sono solo barre chiare).

In generale, si osserva un trend per età crescente fino alle età 28-30 che successivamente decresce. L'andamento tra i due sessi differisce: la proporzione di sopravvissuti tra gli anziani

models, parameters, and corresponding completeness indexes are described in chapter 2 («Materials and methods», pp. 33-34), while more details about the CHILDPREV method are described in Simonetti et al.<sup>4</sup>

This method requires data series with a length equal to or longer than the age interval considered for childhood cancers, 15 years in our example (from birth up to the 15<sup>th</sup> birthday). Piedmont paediatric cancer registry was not included, since the method requires the availability of all age groups, including adults. Complete prevalence estimates are derived for all ages, results are presented for people aged 0-84 years, because estimates for 85+ years were based on sparse data, therefore, they are little reliable.

## RESULTS

Table 2 presents the number of observed prevalent cases and corresponding estimates of complete prevalence (number of cases and proportions per 100,000) obtained through the CHILDPREV method, by age class, separately for male and female populations and overall.

At 1.1.2006, 1,727 childhood cancer survivors (940 males and 787 females) aged between 0 and 29 years were observed in the area covered by the nine cancer registries included in the analysis. This leads to an estimate of 5,957 survivors (2,538 males and 3,419 females, 43% and 57% of the total, respectively) aged between 0 and 84 years, or 85 per 100,000 inhabitants. The percentage of prevalent cases not reported in the cancer registries varies from 63% among men to 77% among women, due to gender differences in the overall cancer survival. Figure 1 represents the observed number of prevalent cases (observed, dark bars) and estimated unobserved prevalent cases (unobserved, light-shaded bars) at 1.1.2006, by single age class, of people diagnosed with cancer in the 0-14-year age interval, separately for males and females. The combination of the two parts of the histogram gives the complete prevalence of people diagnosed in their childhood.

Complete information is available for patients diagnosed be-

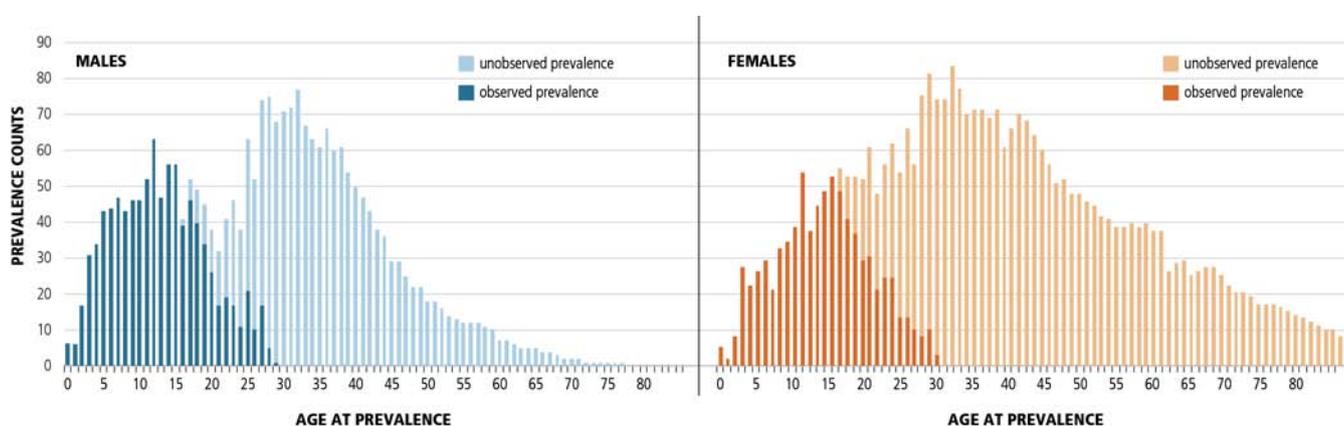


Figura 1. Distribuzione dei casi prevalenti osservati (barre scure) e stimati (barre chiare) per tutti i tumori, per sesso ed età. Registri tumori AIRTUM-9, 1.1.2006.

Figure 1. Distribution of observed (dark bars) and estimated (light-shaded bars) prevalent cases for all cancer types, by sex and age. AIRTUM-9 cancer registries, 1.1.2006.

(65+) è di circa 10% tra le donne e 1% tra gli uomini, il numero di casi prevalenti maschili di età compresa tra 19 e 25 è più basso.

A scopo di validazione, i risultati di AIRTUM-9 relativi alla prevalenza osservata sono stati confrontati con il Registro tumori infantili del Piemonte, che raccoglie dati di incidenza e follow-up di tumori infantili dal 1976 per l'intera regione. Il confronto, possibile fino a 33 anni di età, ha mostrato che il trend per età dei casi prevalenti con tumore infantile osservati dal Registro dei tumori infantili del Piemonte ha lo stesso andamento stimato da AIRTUM-9 (dati non mostrati).

## DISCUSSIONE

Gli adulti sopravvissuti a tumori infantili possono presentare problemi relativi alla qualità della vita e limitazioni di salute rispetto ai loro coetanei che non hanno avuto una storia di tumore. E', quindi, consigliabile un monitoraggio specifico dei lungosopravvissuti per una tempestiva ed efficiente gestione dei loro bisogni di salute. Un passo preliminare in questa direzione è fornire alle autorità di salute pubblica una corretta informazione riguardo al numero totale e alla distribuzione per età e sesso dei casi prevalenti nella popolazione.

La stima della prevalenza completa dei tumori infantili presenta un'ulteriore sfida causata dal periodo di attività dei registri relativamente breve in confronto alla durata della vita dei sopravvissuti.

I 9 registri tumori usati in questa analisi rappresentano circa il 12% della popolazione nazionale e forniscono informazioni su 15 anni di prevalenza osservata. Applicando alla popolazione italiana la proporzione di prevalenza completa di tumori diagnosticati in età infantile stimata da questi registri, si possono approssimativamente stimare 50.000 sopravvissuti in Italia al 1.1.2006 (0,1% della popolazione nazionale). Si tratta di una proporzione non trascurabile di individui che richiedono attenzioni specifiche e pianificazione delle risorse da parte del sistema sanitario.

Nella stima della prevalenza completa appare evidente una differenza di genere: le donne mostrano una prevalenza più alta dei coetanei a partire dalla classe di età 40-49 anni. In particolare, tra le donne di età compresa tra i 40 e gli 84 anni si stima una prevalenza completa doppia rispetto agli uomini. Questo dato sembra trovare una spiegazione plausibile nel differenziale di sopravvivenza a vantaggio della popolazione femminile che si osserva nella mortalità generale per le stesse fasce di età. Inoltre, l'andamento dei casi prevalenti totali stimato tra i maschi di età compresa tra 19 e 24 anni, che non emerge nella popolazione femminile, sembrerebbe riconducibile, almeno in parte, alla dinamica della mortalità complessiva caratterizzata da un rischio di morte per incidenti stradali più alto nella popolazione maschile rispetto a quella femminile per la classi giovanili (con un rischio tra gli uomini più che triplo di quello delle donne).<sup>8</sup>

Il metodo CHILDPREV qui illustrato presenta alcune criticità principalmente legate alla scarsa disponibilità di serie

*tween 1991 and 2006. They correspond to people born after 1990, who were 15 years or younger at 1.1.2006 (dark bars equals to light-shaded bars). Partial information is available for patients who were between 1 and 14 years old in 1991, i.e., 16 and 29 years old at 1.1.2006, because only childhood cases diagnosed after 1991 are reported (dark bars only partially cover the corresponding light-shaded bars). Whereas no information is available on childhood patients diagnosed before 1991, who were older than 29 years at 1.1.2006 (only light-shaded bars are showed in the figure).*

*In general, we observed an increasing age trend until 28-30 years, which decreased thereafter; the trend differed by sex, with a proportion of survivors in the elderly (65+ years) of about 10% among females and 1% among males, and a small number of prevalent cases among young men aged between 19 and 25 years.*

*The results for AIRTUM- 9 have been compared for validation purposes with the Piemonte Childhood Cancer Registry, which has been collecting data on incidence and follow-up of childhood cancer cases since 1976 at regional level. The comparison, possible until age 33 years, showed that age trend in Piemonte has the same shape of the one observed in the pool (data not shown).*

## DISCUSSION

*Adult survivors of childhood cancers have poorer quality of life and more health limitations in comparison with adults of the same age who do not have a cancer history. A specific monitoring of long-term survivors might be envisaged for timely and efficient management of their healthcare specific needs. A preliminary step in this direction is to inform public health authorities about the total number, age, and sex distribution of childhood cancer prevalent cases in the population.*

*Estimating childhood complete prevalence presents an extra challenge due to the relatively short period of cancer registries activity compared to the life-span of survivors.*

*The nine cancer registries used for this analysis represent about 12% of the national population and they provide information on 15-year observed prevalence. When the proportion of complete childhood cancer prevalence estimated for the AIRTUM-9 pool is applied to the Italian population, it can be estimated that 50,000 people (0.1% of the overall population) were alive in Italy after a cancer diagnosis during their childhood at 1.1.2006 approximately. This represents a non negligible proportion of individuals requiring specific attention and resource planning from the healthcare system.*

*In estimating complete prevalence, a gender difference emerged. Women show higher prevalence with respect to men starting from the age class 40-49 years; particularly, from the age of 40 to the age of 84 years, the number of long-term survivors among women is two-fold higher than among men. These results seem reasonable when considering the gender gap: women show an advantage compared to men in all causes mortality for the same age range. Furthermore, the steep decrease of total prevalent cases observed among young men, but not among*

storiche sufficientemente lunghe che limita la partecipazione all'analisi dei registri tumori, rendendo incerta la rappresentatività delle stime su scala nazionale. Inoltre, si tratta di un metodo complesso da implementare, poiché richiede l'utilizzo di metodi statistici avanzati e una procedura di stima a due livelli: il primo consiste nella modellizzazione delle funzioni di incidenza e sopravvivenza; il secondo richiede l'applicazione dell'indice di completezza e il calcolo della prevalenza osservata per età.

Infine, per quanto attiene alla validazione, occorre avvalersi di lunghe serie storiche di dati che solo in alcune aree sono disponibili. Nel caso dell'Italia, il Registro dei tumori infantili del Piemonte è quello con le serie storiche più lunghe per i tumori infantili a livello regionale. Per le ragioni appena menzionate sono pochi gli esempi di applicazione del metodo CHILDPREV,<sup>9,10</sup> nessuno nel contesto dei registri italiani. L'utilità derivante dall'applicazione di CHILDPREV appare in particolare per quei tumori che, con maggiore probabilità, possono indurre nel tempo complicanze e morbosità legate al trattamento subito in età pediatrica.

In conclusione, anche se l'applicazione del metodo richiede senz'altro approfondimenti, viene qui mostrato per la prima volta in Italia un tentativo di rispondere alla domanda: «Quante persone vivono dopo un tumore pediatrico?» Tale analisi è stata effettuata per il totale dei tumori al 1.1.2006 ed è prevedibile che il numero di queste persone cresca, visto l'andamento costante dell'incidenza e il miglioramento della sopravvivenza dopo tumore pediatrico.<sup>11</sup>

L'inclusione di un numero maggiore di registri tumori (aree più estese e rappresentative a livello nazionale) e l'utilizzo di serie storiche più lunghe consentiranno, attraverso il metodo COMPREV, di stimare in modo più preciso dati epidemiologici rilevanti in termini di sanità pubblica. Tali stime sono in corso e forniranno informazioni anche sul numero di persone vive dopo uno dei tipi di tumore infantile più frequenti, come leucemie, linfomi e tumori del sistema nervoso centrale.

*women, in the age class 19-24 years could be – at least partially – explained by the overall mortality characterised by higher risks of deaths due to road accidents among young men with respect to young women (in Italy, the probability of dying is more than three-fold higher in men than in women).<sup>8</sup>*

*CHILDPREV method, here described, has some limitations related to the availability of long series of data, because cancer registries included in the analysis are not necessarily representative of the whole Country, and to the complexity of application. CHILDPREV requires the following two-step procedure: the first step consists of modelling incidence and survival functions; the second requires to compute observed prevalent cases from cancer registry data and to apply the completeness index method.*

*For validation purposes, long series of data are required. In Italy, Piemonte Cancer Registry collects childhood cancer cases at regional level since the mid Seventies. There are few examples of application of the CHILDPREV method<sup>9,10</sup> in the literature, none in the Italian context. The relevance of the application appears in particular for cancers more likely related to long-term complications and morbidities as late effects of the childhood cancer treatment.*

*In conclusion, although the application of the method will certainly require further improvements, this chapter reports a first attempt to answer the question: «How many people are still alive after a childhood cancer in Italy?» These numbers were updated to 1.1.2006 and they are expected to increase, since no substantial change in incidence was reported in recent years and patient survival after childhood cancer is improving.<sup>11</sup>*

*The inclusion of a growing number of cancer registries (i.e., larger population and representativeness at a national level) and longer period of observation will allow, using this method, more accurate estimation of relevant, in terms of public health, epidemiological data. The updated estimates are ongoing; in addition, they will supply useful information on the number of people living after one of the most frequent specific cancer types in children, i.e., leukaemia, lymphoma, and central nervous system neoplasms.*

## BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. Brown MC, Levitt GA, Frey E et al; on behalf of the PanCareSurFup Consortium. The views of European clinicians on guidelines for long-term follow-up of childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2014. [Epub ahead of print]
2. Skinner R, Wallace WH, Levitt G. Long-term follow-up of children treated for cancer: why is it necessary, by whom, where and how? *Arch Dis Child* 2007;92(3):257-60.
3. Haupt R, Jankovic M, Hjorth L, Skinner R. Late effects in childhood cancer survivors and survivorship issues. *Epidemiol Prev* 2013;37(1) Suppl 1:266-73.
4. Simonetti A, Gigli A, Capocaccia R, Mariotto A. Estimating complete prevalence of cancers diagnosed in childhood. *Stat Med* 2008; 27(7):990-1007.
5. Capocaccia R, De Angelis R. Estimating the completeness of prevalence based on cancer registry data. *Stat Med* 1997;16(4):425-40.
6. Corazziari I, Mariotto A, Capocaccia R. Correcting the completeness bias of observed prevalence. *Tumori* 1999;85(5):370-81.
7. Mallone S, De Angelis R, van der Zwan JM et al; RARECARE Working Group. Methodological aspects of estimating rare cancer prevalence in Europe: the experience of the RARECARE project. *Cancer Epidemiol* 2013;37(6):850-6.
8. ISTAT lifetables. Available at: <http://demo.istat.it/unitav2012/>
9. Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR et al. Long-term survivors of childhood cancers in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(4):1033-40.
10. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2014*. Atlanta 2014. Available at: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/webcontent/acspc-042151.pdf>
11. AIRTUM Working Group, CCM; AIEOP Working Group. Italian cancer figures, report 2012: Cancer in children and adolescents. *Epidemiol Prev* 2013;37(1) Suppl 1:1-296. Available at: <http://www.registri-tumori.it/cms/it/Rapp2012>