



## Capitolo 10

# Prevalenza dei tumori rari in Italia

## Rare cancers prevalence in Italy

### DEFINIZIONE ED ELENCO DEI TUMORI RARI

In Europa i tumori rari sono definiti, come le malattie rare, sulla base della prevalenza. Se la prevalenza è  $<50/100.000^1$  il tumore (o la malattia) si definisce raro. La prevalenza è un indicatore di frequenza appropriato per definire le malattie rare, ma presenta limiti per definire la rarità di un tumore. Alcune neoplasie sono diagnosticate poco frequentemente ("rare" se ne si considera l'incidenza), ma hanno un'ottima sopravvivenza, il che contribuisce ad aumentare la prevalenza. Un esempio di questa situazione è fornito dal tumore del testicolo. Al contrario, neoplasie ad alta incidenza, ma a bassa sopravvivenza, come i tumori dello stomaco e del polmone, potrebbero essere considerate rare perché la bassa sopravvivenza comporta anche una bassa prevalenza.

Il progetto RARECARE (*Surveillance of Rare Cancers in Europe*)<sup>2</sup> ha quindi proposto di definire i tumori rari sulla base di un'incidenza inferiore a  $6/100.000$ /anno. Questa definizione è stata riconosciuta a livello europeo. Tale progetto, in collaborazione con diversi esperti tra cui patologi, ematologi e oncologi, ha anche proposto una lista di tumori rari utile dal punto di vista clinico.<sup>3</sup> I dati epidemiologici per i tumori sono forniti per le principali sedi anatomiche definite in base alla Classificazione internazionale delle malattie (*International Classification of Diseases – ICD*).

Le sedi anatomiche non descrivono adeguatamente i tumori rari. Basti pensare ai tumori neuroendocrini che si trovano in tutte le parti del corpo e sono definiti in base a istologie ben precise. Le sedi anatomiche non rispondono neanche ai bisogni dei clinici che chiedono informazioni sull'istologia dei tumori sempre più determinante per le scelte terapeutiche. Si prenda in considerazione l'esempio dei sarcomi: ne esistono diverse istologie che possono insorgere in sedi anatomiche differenti, dando origine a molte combinazioni di sede e istotipo rilevanti da un punto di vista clinico. Un liposarcoma ben differenziato degli arti ha una prognosi e un approccio clinico completamente diversi dallo stesso istotipo (liposarcoma ben differenziato) che insorge nel retroperitoneo. La chirurgia nel retroperitoneo è, infatti, assai più complessa. Ancora, un liposarcoma del retroperitoneo è clinicamente diverso da un leiomioma della stessa sede (retro peritoneo). Per tali motivi, i tumori rari della lista di RARECARE sono definiti in base alla combinazione

### RARE CANCERS DEFINITION AND LIST

*In Europe, rare cancers are defined as rare diseases, i.e. as those conditions with a prevalence lower than  $50/100,000$ .<sup>1</sup> However, prevalence has shortcomings as a measure of cancer rarity, because some cancers with low incidence but good survival fall into a common category as good survival pushes up prevalence; an example is testicular cancer. Conversely, some commonly-occurring diseases for which survival is poor are considered rare because poor survival pushes prevalence down (adenocarcinoma of stomach and lung and squamous cell carcinoma of the lung). Thus a new definition based on an incidence rate of less than  $6/100,000$  per year in the EU population was proposed by the project RARECARE (*Surveillance of Rare Cancers in Europe*)<sup>2</sup> and recognised at a European level. RARECARE, in collaboration with pathologists, haematologists, and oncologists, proposed a list of rare cancers specifically targeted to clinical use.<sup>3</sup> Cancer statistics are usually provided for broad cancer categories, based on the anatomic site of the malignancies as defined by the *International Classification of Diseases (ICD)*. These broad categories are not appropriate to define rare cancers nor to fulfil the clinicians' need to have information on tumours defined on the basis of their histology (such as neuroendocrine tumours), or on specific histotypes which determine the choice of the treatment approach. For examples, sarcomas can be split up into dozens of histological categories, and they can virtually occur in any anatomic site. This gives rise to a huge number of possible combinations of histology and primary site, which are of clinical importance. Thus, a well differentiated liposarcoma of a limb has a completely different prognosis, and radically different therapeutic implications, than a histologically identical tumour arising from the retroperitoneum, where surgery is much more challenging. At the same time, a retroperitoneal liposarcoma is clinically different from a leiomyosarcoma of the same region.*

*Thus, the list of rare cancers proposed by RARECARE is based on a combination of topography and histotype of the ICD-O-3, and it is organised into three tiers as exemplified in table 1. The bottom tier (tier 3) corresponds to the WHO pathological "Blue Book" names of individual cancer entities.<sup>4</sup> Bottom tier entities are grouped into categories (tier 2) considered clinically distinct, i.e., requiring similar clinical management and research. Tier 2 entities are grouped into general categories (tier 1)*

di codici morfologici e topografici della terza revisione della Classificazione internazionale delle malattie per l'oncologia (ICD-O-3).

La lista dei tumori rari è organizzata gerarchicamente in 3 livelli, come illustrato nella tabella 1, che riporta, a titolo di esempio, l'elenco dei tumori del canale anale. Il livello 3 corrisponde alle entità tumorali distinte in base alle caratteristiche anatomo-patologiche dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS).<sup>4</sup> I livelli 3 sono raggruppati nei livelli 2 che rappresentano le entità tumorali clinicamente rilevanti, ovvero percepite come singole malattie che condividono un trattamento simile. I livelli 2 sono, infine, accorpati nei livelli 1 che rappresentano le famiglie di tumori con lo stesso percorso assistenziale (*referral pattern*).

I pazienti con un tumore raro possono ricevere una diagnosi e un trattamento non corretto a causa delle scarse informazioni scientifiche disponibili e della limitata esperienza dei medici. Gli studi clinici sono difficili da effettuare per il numero limitato di pazienti. Le evidenze scientifiche si basano, quindi, su *case report* o studi retrospettivi condotti su pochi casi e soggetti a bias di selezione. Migliorare la qualità dell'assistenza sanitaria per i tumori rari è una priorità di sanità pubblica. In questo contesto, appare importante anche descrivere la dimensione del problema fornendo dati di incidenza, prevalenza e sopravvivenza per tali tumori. Le informazioni epidemiologiche a riguardo sono scarse a causa dell'assenza del dettaglio morfologico nelle comuni statistiche sui tumori, essenziale per la definizione dei tumori rari. Lo studio *Surveillance of Rare Cancers in Italy* (RITA), basandosi su 20 registri tumori di popolazione afferenti ad AIRTUM, ha fornito la dimensione del problema "tumori rari" in Italia. In questo articolo si riportano i risultati relativi alla prevalenza.

## PREVALENZA IN ITALIA

Lo studio RITA ha stimato che in Italia, nel 2008, 770.000 persone erano vive con una diagnosi di tumore raro, corrispondente al 22% della prevalenza di tutti i tumori.<sup>5</sup> Il 18% dei pazienti con tumore raro aveva ricevuto la diagnosi 2 anni prima della data indice (1 gennaio 2003); il 36% aveva avuto la diagnosi 5 anni prima della data indice. Un altro 18% aveva ricevuto la diagnosi 3-4 anni prima della data indice e si trattava molto probabilmente di pazienti ancora in follow-up clinico. Circa 270.000 pazienti con tumore raro (35% dei casi prevalenti) erano vivi 15 o più anni dopo la diagnosi e si possono definire lungosopravvissuti. Tra i tumori rari, quelli con prevalenza più elevata erano i tumori delle ghiandole endocrine, i sarcomi e i tumori del testicolo (prevalenza di 177, 67 e 65/100.000, rispettivamente). Una bassa prevalenza (<7/100.000) era stata osservata per la maggior parte dei tumori con cattiva prognosi (mesotelioma, tumori della trachea, tumori gliali del sistema nervoso centrale) e per tutti i tumori rari con bassa incidenza (<1/100.000), quali i tumori non gliali del sistema nervoso centrale, i tumori epiteliali del timo, i tumori non

TIER	NAME
1	EPITHELIAL TUMOURS OF THE ANAL CANAL
2	Squamous cell carcinoma with variants of anal canal
3	• Verrucous carcinoma
3	• Undifferentiated carcinoma
3	• Basaloid carcinoma of anal canal
2	Adenocarcinoma with variants of anal canal
3	• Mucinous adenocarcinoma
2	Paget's disease of anal canal

**Tabella 1.** Struttura a 3 livelli dell'elenco dei tumori proposto da RARECARE (secondo la cui definizione i tumori rari sono 186); caso dei tumori epiteliali del canale anale.

**Table 1.** The three-tier structure of the RARECARE list of cancers (according to RARECARE definition, 186 tumours are identified as rare); here, epithelial cancers of the anal canal.

*considered to involve the same patient referral structure. RARECARE project list of rare cancers is based on the ICD-O-3 topography and morphology codes.<sup>2</sup>*

*Rare cancers are often inadequately diagnosed and treated, due to both lack of knowledge and lack of clinical expertise; clinical trials are difficult to conduct, and research is usually confined to case reports or small retrospective series subject to substantial selection bias. Improving the quality of care for these cancers is a recognised public health priority. In this context, it is also important to have information on the scale of the rare cancer problem, which implies obtaining reliable national and supranational data on their incidence, prevalence and survival levels. Epidemiological information on rare cancers is insufficient, because cancer statistics are generally provided for a broad category of cancers without morphological details. However, epidemiological data can be provided by population-based cancer registries (CR). The project Surveillance of Rare Cancers in Italy (RITA) pooled data from 20 accredited AIRTUM CRs to estimate rare cancer burden in Italy. Here, the focus is on prevalence of rare cancers.*

## PREVALENZA IN ITALIA

*The RITA study estimated that in 2008 in Italy 770,000 people were alive with a previous diagnosis of a rare cancer, 22% of the total cancer prevalence.<sup>5</sup> 18% and 36%, respectively, were diagnosed within 2 and 5 years before the index date (1<sup>st</sup> January 2003); a further 18% represents cases diagnosed 3-4 years prior to the index data, who were presumably still in clinical follow-up. About 270,000 rare cancers cases (35% of the total prevalence) survived more than 15 years after diagnosis. Within rare cancers, the highest prevalence was observed for carcinoma of endocrine organs, soft tissue sarcoma and testicular cancers (respectively, 177, 67, and 65/100,000). A low prevalence (<7/100,000) was observed for most rare cancers with a poor prognosis (mesothelioma, tumour of trachea, glial tumours of central nervous system) and for all rare cancers with a very low incidence rate (<1/100,000), such as non-glial tumours of the central nervous system, epithelial tumours of thymus, non-epithelial tumours of ovary, mixed epithelial tumours of uterus, extragonadal germ-cell tumours, malignant melanoma of mucosa.<sup>5</sup>*

epiteliali dell'ovaio, i tumori misti mulleriani dell'utero, i tumori germinali extragonadici, i melanomi maligni non cutanei.<sup>5</sup>

La tabella 2 riporta la prevalenza dei tumori rari (alla data indice del 1 gennaio 2003) e il numero di casi attesi di tumori rari al 2008, al fine di fornire stime più aggiornate, considerando tutti i tumori rari di diversi distretti corporei. Il numero dei casi prevalenti in Italia nel 2008 è stato stimato assumendo che la prevalenza in Italia sia la stessa stimata nel campione di aree coperte dal progetto RITA e moltiplicando la prevalenza grezza per la popolazione italiana nel 2008 (59.619.290) fornita da EUROSTAT (i dettagli della metodologia sono descritti in Trama et al e Mallone et al).<sup>5,6</sup>

I tumori rari erano il 67% dei tumori ematologici prevalenti, il 49% dei tumori prevalenti del sistema genitale femminile, il 28% di quelli prevalenti del sistema genitale maschile e il 18% di quelli prevalenti del basso tratto respiratorio (polmone e trachea). In altri apparati, i tumori rari rappresentavano meno del 10% dei casi prevalenti.

Quasi tutti i tumori definiti rari in base all'incidenza (<6/100.000) soddisfacevano anche la definizione europea di malattia rara la cui soglia è di una prevalenza <50/100.000. Solo 7 tumori erano rari in base all'incidenza ma frequenti in base al criterio di prevalenza. Viceversa, 4 tumori erano frequenti in base all'incidenza ma rari in base alla prevalenza di <50/100.000, tra i quali è importante citare l'adenocarcinoma dello stomaco, i tumori squamosi e gli adenocarcinomi del polmone.

La prevalenza è un indicatore molto importante per supportare la pianificazione sanitaria e l'allocazione delle risorse. Disporre di tali dati è particolarmente importante per i tumori rari, poiché per questi tumori è fondamentale identificare centri specializzati, favorire la definizione di

*Table 2 shows rare cancers prevalence at 1<sup>st</sup> January 2003 and prevalent cases at 1<sup>st</sup> January 2008, in order to provide updated estimates, by anatomic tract or system. The number of prevalent cases in 2008 in Italy was estimated assuming that prevalence in Italy was the same as that in the RITA sample and multiplying the crude prevalence by the 2008 Italian population (59,619,290) provided by EUROSTAT (for details, see Trama et al and Mallone et al).<sup>5,6</sup>*

*Rare cancers were 67% of the prevalent cases of the haematological tumours, 49% of the prevalent cases of the female genital system, 28% of the prevalent cases of the male genital system, and 18% of the lower respiratory system ones. In the remaining sites, rare cancers represented less than 10% of the prevalent cases.*

*Almost all cancers considered rare according to the incidence criteria satisfy also the prevalence criterion of <50/100,000. Only 7 rare entities are an exception. On the contrary, 4 cancers are common according to the incidence criterion but are rare according to the prevalence criterion of <50/100,000, among them, the adenocarcinoma of stomach, squamous cell carcinoma, and adenocarcinoma of the lung.*

*Prevalence is very useful for healthcare planning and resource allocation, and this is particularly important for rare cancers, for which centres of expertise and their networks have to be established and financially supported. Only in centres of expertise it will be possible to pool the majority of cases and to reach the organisational structure and expertise necessary to manage rare-cancer patients and carry out clinical research. Because of the limited number of cases, such centres should be established at national or at least at interregional level, seeking collaboration at the European level.*

*Finally, the definition of rare diseases is based on prevalence and the EU directive on orphan drugs provides incentives to foster research and development of orphan drugs for rare dis-*

SITE		PREVALENCE PROPORTION PER 100,000 INDEX DATE: 1 <sup>ST</sup> JANUARY 2003	NUMBER OF PREVALENT CASES IN 2008*	PERCENTAGE OF THE TOTAL PREVALENCE**
Digestive system	rare	48	28,851	6
	common	738	439,965	89
Lower respiratory tract (lung and trachea)	rare	27	16,259	18
	common	92	54,920	62
Female genital system	rare	179	106,616	49
	common	164	97,581	45
Male genital system	rare	119	71,140	28
	common	284	169,034	66
Urinary system	rare	18	10,459	4
	common	395	235,441	88
Breast	rare	94	56,045	10
	common	813	484,541	83
Skin	rare	7	4,087	1
	common	1345	801,641	99
Haematological	rare	301	179,301	67
	common	83	49,220	18

Source: analyses from RITA study

**Tabella 2.** Studio RITA: stime della proporzione di prevalenza al 1 gennaio 2003, numero di casi prevalenti al 2008 e distribuzione della prevalenza di tumori rari e comuni per sede in Italia.

**Table 2.** RITA study estimates of the prevalence proportion at 1st January 2003, number of prevalent cases in 2008 and prevalence distribution of rare and common cancers by site in Italy.

\* The number of prevalent cases in 2008 in Italy was estimated assuming that prevalence in Italy was the same as those in the RITA sample and multiplying the crude prevalence by the 2008 Italian population (59,619,290) provided by EUROSTAT (for details, see Trama et al).<sup>5</sup>

\*\* The proportions of rare and common cancers do not sum to 100% for each cancer site, since some cancers could not be classified as rare or common because of unspecified morphology.

network che possano mettere in collegamento i vari centri e supportarli finanziariamente. Soltanto in centri specializzati è possibile avere infrastrutture adeguate, *expertise* clinica e patologica e un numero di pazienti che consenta di effettuare la ricerca clinica. Considerando il numero limitato di pazienti affetti da alcuni tumori in Italia, i centri specializzati dovrebbero essere identificati a livello nazionale o interregionale e se ne dovrebbe supportare la collaborazione a livello europeo per definire network europei (*European Reference Networks*).

A livello europeo la definizione di malattia rara si basa sulla prevalenza, così come la direttiva europea sui farmaci orfani che fornisce incentivi per promuovere la ricerca e lo sviluppo di farmaci per malattie e tumori rari. La disponibilità di dati di prevalenza sui tumori rari è, quindi, fondamentale e dovrebbe essere garantita dai registri tumori per supportare l'organizzazione sanitaria e facilitare l'applicazione della direttiva europea che mira a promuovere la ricerca sui farmaci per i tumori rari.

Per concludere, si evidenziano alcuni aspetti metodologici importanti per lo studio dei tumori rari.

■ Un problema importante relativo alla qualità dei tumori rari è quello delle morfologie non specificate: una morfologia non specificata rende il caso non ascrivibile a nessun tumore raro. Tanto maggiore è la quota di queste morfologie non specificate, tanto più saranno sottostimate la prevalenza e l'incidenza dei tumori rari.

■ Le morfologie non specificate possono essere dovute alla difficoltà da parte degli anatomo-patologi di definire la morfologia in modo adeguato.

I tumori rari possono essere così rari che soltanto creando grandi *database* nazionali (AIRTUM) o europei (RARECARE) è possibile fornire indicatori affidabili da parte dei registri tumori di popolazione.

*eases. Thus, the availability of prevalence data for rare cancers is very important and should be ensured by CRs to support healthcare planning and also to facilitate application of the EU orphan drug directive and foster research on rare cancers.*

*In conclusion, here follow some methodological issues from the study of rare cancers.*

■ *A major issue of data quality for rare cancers is the proportion of unspecified morphology codes, which makes it impossible to assign such cases to a specific (rare) cancer entity, resulting in an underestimation of their true incidence and prevalence.*

■ *Unspecified morphology may be the result of a genuine difficulty of pathologists in assigning a specific morphological category. The frequency of rare cancers can be so low that only by pooling CRs data in a big national or international database (such as AIRTUM or RARECARE) is possible to provide robust and reliable estimates.*

## BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. European Parliament and Council of the European communities. Decision No. 1295/99/EC of the European Parliament and of the Council of 29 April 1999 adopting a programme of community action on rare diseases within the framework for action in the field of public health (1999–2003). *Official Journal of the European Communities* 1999;42.
2. RARECAREnet – Information Network on Rare Cancers. Available at: [www.rarecarenet.eu](http://www.rarecarenet.eu)
3. Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG et al; RARECARE Working Group. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer* 2011;47(17):2493-511.
4. Pathological and genetic classifications of different tumours are available at: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/>
5. Trama A, Mallone S, Ferretti S et al. The burden of rare cancers in Italy: the surveillance of rare cancers in Italy (RITA) project. *Tumori* 2012;98(5):550-8.
6. 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.