

## Capitolo 2.2

# I tumori rari dei bambini e degli adolescenti

## Rare cancers in children and adolescents

### Introduzione

La maggior parte dei tumori maligni che insorgono nei bambini (0-14 anni) e negli adolescenti (15-19 anni) sono malattie rare. Poiché il piccolo numero di casi, osservato per lo più presso ogni centro di oncologia pediatrica, limita la possibilità di condurre efficaci studi clinici, da molti anni gli oncologi pediatri hanno attivato collaborazioni a livello nazionale e internazionale al fine di condurre studi clinici rilevanti. Queste reti scientifiche e cliniche hanno permesso di ottenere risultati significativi nell'ambito dell'oncologia pediatrica. Ciononostante non tutti i bambini e adolescenti con tumori hanno beneficiato di questi sforzi. I tumori rari sono dunque malattie "orfane" caratterizzate, almeno nel recente passato, da limitate esperienze cliniche a livello di singolo centro, dalla mancanza di linee guida condivise (molti pazienti sono trattati su base individuale) e da scarsi investimenti per la ricerca.

Negli ultimi anni, tuttavia queste malattie rare hanno attratto maggiore attenzione e sono sorti numerosi gruppi collaborativi sui tumori rari nell'ambito delle associazioni nazionali di oncologia pediatrica. Nel 2000, in Italia è stato avviato un progetto collaborativo nazionale sui tumori rari in età pediatrica (progetto TREP) per migliorare la gestione clinica e la ricerca di base su questi tumori. Questo progetto costituisce un modello di network dedicato alla gestione di bambini e adolescenti con patologie tumorali rare: non solo è stato istituito un registro dei casi diagnosticati presso le istituzioni partecipanti, ma nel tempo si sono sviluppate linee guida per la diagnosi e il trattamento di ogni singolo tipo di tumore e creata una rete di esperti per aiutare ogni oncologo a gestire i propri pazienti. Con il progetto TREP, gli oncologi pediatri hanno definito come «tumori pediatrici rari tutte quelle patologie tumorali solide caratterizzate da una incidenza annua inferiore a 2 casi per milione per cui non erano stati attivati *clinical trials* specifici». <sup>1</sup> Questa definizione non si riferisce solo alla bassa incidenza, ma anche allo stato di tumore "orfano". Resta aperto il dibattito su

### Introduction

*Almost all malignant paediatric tumours can be defined as rare diseases. Since the small number of cases precludes the possibility of performing meaningful studies at individual paediatric oncology centres, paediatric oncologists have learnt many years ago to work together, embarking on national and international cooperation projects in order to perform significant research. Clinical and scientific networks have been the at the root of the significant progress achieved in paediatric oncology. Nevertheless, not all children benefit from these efforts: some tumour types are rarer than others, to the point that their very low incidence has limited the interest in research programs. These rare cancers are thus "orphan" diseases, in that no clinical structures have yet been developed to help in the diagnosis and treatment of affected patients, no evidence-based treatment guidelines are available (and so patients are generally treated on an individual basis), no funding for research is generally offered.*

*Recently, more attention has been drawn to these "orphan" diseases, and rare tumour study groups have been founded in several national paediatric oncology groups. In Italy, a national cooperative project on rare paediatric tumours (TREP project – Rare Tumours in Paediatric Age) was launched in 2000, with a view to improving clinical management and basic research on these tumours. This project represents a model of network dedicated to rare paediatric tumours: it has not only created a registry for collecting cases, but has also established treatment guidelines for each tumour type included in the project, and a network of medical experts who can help clinicians manage their patients. In the TREP project, paediatric oncologists have defined «rare paediatric tumours» as «those childhood solid malignancies characterized by an annual incidence < 2 per million and not considered in clinical trials»,<sup>1</sup> a definition that did not simply reflect the low incidence, but also referred to the status of "orphan" tumour. The debate on how to define rare and very rare is still open.<sup>2,3</sup>*

*This paper describes the burden of rare cancers diagnosed between 1998 and 2008 in the Italian population of children*

quali siano i tumori rari e quali i molto rari.<sup>2,3</sup> Questo articolo descrive l'impatto dei tumori rari diagnosticati tra il 1998 e il 2008 nella popolazione infantile e adolescenziale italiana e contribuisce alla definizione delle caratteristiche dei tumori maligni.

## Materiali

I tumori rari oggetto di questo lavoro sono quelli inclusi nel progetto TREP,<sup>4</sup> i rispettivi codici sono riportati in tabella 1. Per l'incidenza, sono stati analizzati 546 casi diagnosticati nel periodo 2003-2008 nella banca dati AIRTUM. Una casistica più ampia è stata utilizzata nell'analisi della sopravvivenza: 907 casi diagnosticati nel periodo 1998-2008.

## Risultati

### Incidenza

I tumori rari nei bambini e negli adolescenti (0-19 anni) sono circa il 33% di tutti i tumori solidi, sono più rari nei bambini (10%) rispetto agli adolescenti (42%). La tabella 2 riporta i tassi di incidenza nei bambini e negli adolescenti italiani tra il 2003 e 2008 per classe di età. I carcinoma tiroidei e cutanei (melanoma) sono i tipi più frequenti di tumori rari, con un tasso di incidenza rispettivamente di 10,2 e 5,9 per milione di individui l'anno (superano la soglia di 2 casi per milione che definisce i tumori rari). Tumori molto rari ( $\leq 0,5$  per milione di persone) sono il carcinoma timico (0,5), il carcinoma a cellule renali (0,5), il carcinoma mammario (0,5), il feocromocitoma (0,3), il pancreatoblastoma (0,2) e il carcinoma adrenocorticale (0,1). Tassi di incidenza compresi tra 0,5 e 1,5 sono stati rilevati per i tumori gonadici, i tumori polmonari (entrambi 0,6), il tumore delle ghiandole salivari (1,0), i carcinomi gastrointestinali (1,1), i carcinoidi maligni (1,1) e il carcinoma nasofaringeo (1,2). Per la maggior parte di questi tumori l'incidenza aumenta con l'età. Ciò è particolarmente evidente per i tumori tiroidei e per il melanoma, che mostrano, inoltre, tassi di incidenza più elevati nelle femmine.

### Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è buona sia per i bambini sia per gli adolescenti (tabella 3). Le percentuali sono comprese tra il 70% per i tumori polmonari e i tumori adrenocorticali e il 100% per i tumori delle ghiandole salivari. Con la sola esclusione dei carcinomi nasofaringei, le percentuali di sopravvivenza a 5 anni sono più elevate tra i bambini che tra gli adolescenti. Per molti tipi di tumori rari (carcinomi tiroidei, renali e timici e tumori gonadici, pancreatici e delle ghiandole salivari), tutti i bambini inclusi in questo studio sono vivi dopo 5 anni dalla diagnosi.

## Discussione

Questo studio mostra che nei bambini i tassi di incidenza dei diversi tipi di tumore raro, come definiti dal progetto

	ICCC	ICD-O TOPOGRAPHY	ICD-O MORPHOLOGY
Thyroid carcinoma	XIb		
Nasopharyngeal carcinoma	XIc		
Gonadal tumour (non-germ cell, non-carcinoma)	Xe		
Adrenocortical tumour	XIa		
Carcinoid tumour			8240 8246
Renal cell carcinoma	VIb		
Pheochromocytoma/ paraganglioma			8680 8693 8700
Lung tumours		C34	
Pancreatic tumour		C25	
Cutaneous tumour	XId,e		
Salivary glands tumour		C07,C08	
Carcinoma of the thymus		C37.9	
Gastrointestinal carcinoma		C18-21	

**Tabella 1.** Codici delle tipologie di tumori rari nei bambini e negli adolescenti incluse nello studio.<sup>5</sup>

**Table 1.** Codes of the entities of rare tumours in children and adolescents included in this study.<sup>5</sup>

and adolescents (0-19 years of age), and aims to provide further data that will help move toward a definition of rare paediatric tumours.

## Materials

The rare tumour entities considered are those included in the TREP project,<sup>4</sup> whose codes were reported in table 1. We analyzed 546 cases diagnosed between 2003 and 2008 for incidence. A larger series of cases, including 907 cases diagnosed between 1998 and 2008, contributed to survival analysis.

## Results

### Incidence

Rare cancers in children and adolescents (<20) were about 33% of all solid tumours: rarer in children (10%) than adolescents (42%). Table 2 shows incidence rates in children and adolescents for rare cancers diagnosed between 2003-2008 by age groups. Thyroid carcinoma and cutaneous tumours (melanoma) were the most common among these tumours, with annual incidence rates of 10.2 and 5.9 per million/people, respectively (i.e., above the cutpoint for definition of rare tumour, 2 cases per million). Exceptionally rare tumours ( $\leq 0.5$  per million/year) were carcinoma of the thymus (0.5), renal cell carcinoma (0.5), breast carcinoma (0.5), pheochromocytoma (0.3), pancreatoblastoma (0.2), and adrenocortical tumours (0.1). Higher than 0.5 and lower than 1.5 were non-germ cell and lung tumours (both at 0.6), salivary glands tumours (1.0), gastrointestinal carcinoma (1.1), carcinoid tumours (1.1), and nasopharyngeal carcinoma (1.2). For the majority of these tumours, incidence rates increased with age and was highest in adolescents. This was clearly evident for thyroid cancer and melanoma, also showing higher incidence in girls than boys.

	AGE AT DIAGNOSIS (YEARS)											
	0		1-4		5-9		10-14		15-19		0-19	
	Crude rate (95%CI)	Cases	Crude rate (95%CI)	Cases	Crude rate (95%CI)	Cases	Crude rate (95%CI)	Cases	Crude rate (95%CI)	Cases	Crude rate (95%CI)	Cases
Thyroid carcinoma	0.0 (0.0-3.1)	0	0.4 (0.1-1.5)	2	2.4 (1.3-4.1)	14	6.4 (4.5-8.8)	38	31.0 (26.7-35.7)	186	10.2 (8.9-11.5)	240
Nasopharyngeal carcinoma	0.0 (0.0-3.1)	0	0.0 (0.0-0.8)	0	0.2 (0.0-1.0)	1	1.4 (0.6-2.7)	8	3.2 (1.9-4.9)	19	1.2 (0.8-1.7)	28
Gonadal tumour (non-germ-cell, non-carcinoma)	0.0 (0.0-3.1)	0	0.2 (0.0-1.2)	1	0.2 (0.0-1.0)	1	0.2 (0.0-0.9)	1	1.7 (0.8-3.1)	10	0.6 (0.3-0.9)	13
Adrenocortical tumours	0.8 (0.0-4.7)	1	0.0 (0.0-0.8)	0	0.0 (0.0-0.6)	0	0.2 (0.0-0.9)	1	0.0 (0.0-0.6)	0	0.1 (0.0-0.3)	2
Carcinoid tumour	0.0 (0.0-3.1)	0	0.0 (0.0-0.8)	0	0.5 (0.1-1.5)	3	1.2 (0.5-2.4)	7	2.5 (1.4-4.1)	15	1.1 (0.7-1.6)	25
Renal cell carcinoma	0.0 (0.0-3.1)	0	0.0 (0.0-0.8)	0	0.3 (0.0-1.3)	2	0.7 (0.2-1.7)	4	1.0 (0.4-2.2)	6	0.5 (0.3-0.9)	12
Pheochromocytoma/paraganglioma	1.7 (0.2-6.0)	2	0.0 (0.0-0.8)	0	0.0 (0.0-0.6)	0	0.5 (0.1-1.5)	3	0.2 (0.0-0.9)	1	0.3 (0.1-0.6)	6
Lung tumours	0.8 (0.0-4.7)	1	1.1 (0.3-2.5)	5	0.0 (0.0-0.6)	0	0.3 (0.0-1.2)	2	1.2 (0.5-2.4)	7	0.6 (0.4-1.0)	15
Pancreatic tumour	0.0 (0.0-3.1)	0	0.0 (0.0-0.8)	0	0.0 (0.0-0.6)	0	0.3 (0.0-1.2)	2	0.5 (0.1-1.5)	3	0.2 (0.1-0.5)	5
Cutaneous tumour	0.0 (0.0-3.1)	0	0.8 (0.2-2.2)	4	0.3 (0.0-1.3)	2	4.1 (2.6-6.0)	24	18.1 (14.9-21.9)	109	5.9 (4.9-7.0)	139
Salivary-glands tumour	0.0 (0.0-3.1)	0	0.2 (0.0-1.2)	1	0.0 (0.0-0.6)	0	1.2 (0.5-2.4)	7	2.5 (1.4-4.1)	15	1.0 (0.6-1.5)	23
Carcinoma of the thymus	0.0 (0.0-3.1)	0	0.2 (0.0-1.2)	1	0.2 (0.0-1.0)	1	0.3 (0.0-1.2)	2	1.2 (0.5-2.4)	7	0.5 (0.2-0.8)	11
Gastrointestinal carcinoma*	0.0 (0.0-3.1)	0	0.4 (0.1-1.5)	2	0.7 (0.2-1.8)	4	1.4 (0.6-2.7)	8	2.2 (1.2-3.7)	13	1.1 (0.8-1.7)	27

\* Il tumore colorettole costituisce il 100% dei carcinomi gastrointestinali nei bambini e l'85% negli adolescenti.

\* Colon cancer accounted for 100% of gastrointestinal carcinomas in children and 85% in adolescents.

**Tabella 2.** Numero di casi, tassi di incidenza (milione di casi/anno), intervalli di confidenza (IC95%) per età nel pool AIRTUM, 2003-2008.

**Table 2.** Number of cases, incidence rates (per million person/years) with corresponding confidence intervals (95%CI) by age group in the Italian Network of Cancer registries AIRTUM, 2003-2008.

italiano TREP, sono inferiori a 2 casi per milione/anno. Tra gli adolescenti, invece, alcuni tipi presentano tassi di incidenza superiore a 2 casi/milione e perciò non dovrebbero rientrare tra i tumori rari propriamente detti (tabella 2): in particolare, i melanomi cutanei (18 casi per milione) e i carcinomi tiroidei (31 casi per milione).

Questi dati sono in accordo con i risultati del progetto ACCIS<sup>5-7</sup> e aggiornano i tassi di incidenza italiani precedentemente riportati da Pastore et al.<sup>4</sup>, sempre basati sui dati AIRTUM. Come già evidenziato nelle schede specifiche e nel capitolo sui trend temporali (pp. 175-184), i dati AIRTUM mostrano un aumento rapido statisticamente significativo dei carcinomi tiroidei in entrambi i generi e per tutte le età tra il 1993-1997 e il 2003-2008; l'aumento è particolarmente marcato nelle femmine di età 15-19 anni (APC: +7,5; IC95% 1,7;13,7). L'aumento dell'incidenza del melanoma cutaneo è evidente nelle femmine di tutte le età, meno marcato nei maschi.

Poiché la maggioranza dei tumori inclusi nella lista TREP sono tumori specifici degli adulti, non sorprende che l'incidenza aumenti con l'età. Al contrario, i piccoli sotto l'anno di età, sono maggiormente affetti da tumori non epiteliali,

## Survival

*For rare tumours diagnosed in children and adolescents, 5-year survival was good (table 3). Figures ranged between 70% for lung and adrenocortical tumours and 100% for salivary glands tumours. With the only exclusion of nasopharyngeal carcinoma, 5-year survival was better in children than adolescents. Actually, for several of these cancers (thyroid, renal, and thymic carcinomas and non-germ cell, pancreatic, salivary glands tumours), all children included in this study were alive five years after diagnosis.*

## Discussion

*Our results show that incidence of rare paediatric tumours, as defined by the Italian TREP project, was less than 2 per million population a year among children, for each tumour entity. In adolescents, on the other hand, some tumours had a higher incidence than 2 per million population a year and, in principle, should not be considered as rare tumours (table 2). Incidence rates were particularly high for cutaneous melanoma and thyroid carcinoma: 18 and 31, respectively. Data are consistent with the ACCIS project<sup>5-7</sup> and update incidence rates from a previous publication by Pastore et al.<sup>4</sup> also based on the AIRTUM data-*

	CHILDREN (0-14)		ADOLESCENTS (15-19)		CHILDREN AND ADOLESCENTS (0-19)	
	Cases	5-year survival (%) (95%CI)	Cases	5-year survival (%) (95%CI)	Cases	5-year survival (%) (95%CI)
Thyroid carcinoma	84	100 (-)	282	99.6 (97.3-100.0)	366	99.7 (97.9-100.0)
Nasopharyngeal carcinoma	12	72.9 (36.8-90.5)	23	82.1 (59.0-92.9)	35	78.6 (60.1-89.2)
Gonadal tumour non-germ-cell, non-carcinoma	8	100 (-)	20	84.4 (59.1-94.7)	28	89.0 (69.7-96.3)
Adrenocortical tumour	8	75.0 (31.5-93.1)	2	50.0 (0.6-91.0)	10	70.0 (32.9-89.2)
Carcinoid tumours	16	93.8 (63.2-99.1)	29	85.1 (64.9-94.1)	45	88.1 (73.6-94.9)
Renal cell carcinoma	12	100 (-)	11	90.9 (50.8-98.7)	23	95.7 (72.9-99.4)
Pheochromocytoma/paraganglioma	7	100 (-)	1	0.0 (-)	8	87.5 (38.7-98.1)
Lung tumours	16	74.5 (45.4-89.6)	18	65.5 (38.6-82.8)	34	70.0 (51.3-82.6)
Pancreatic tumour	4	100 (-)	6	83.3 (27.3-97.5)	10	90.0 (47.3-98.5)
Cutaneous tumour	52	95.3 (82.0-98.8)	189	92.6 (87.5-95.6)	241	93.2 (88.9-95.9)
Salivary-glands tumour	20	100 (-)	26	100 (-)	46	100 (-)
Carcinoma of the thymus	4	100 (-)	10	90.0 (47.3-98.5)	14	92.9 (59.1-99.0)
Gastrointestinal carcinoma*	21	95.0 (69.5-99.3)	26	79.2 (56.9-90.8)	47	86.4 (72.2-93.7)

\* Il tumore coloretale costituisce il 100% dei carcinomi gastrointestinali nei bambini e l'85% negli adolescenti.  
\* Colon cancer accounted for 100% of gastrointestinal carcinomas in children and 85% in adolescents.

**Tabella 3.** Sopravvivenza a 5 anni con rispettivi intervalli di confidenza al 95% (IC95%) per i tumori rari in bambini e adolescenti nel periodo 1998-2008. Pool AIRTUM.  
**Table 3.** Five-year survival with corresponding 95% confidence intervals (95%CI) for rare cancer in children and adolescents, 1998-2008. Pool of the Italian Cancer Registries.

come il feocromocitoma, il paraganglioma e il tumore del surrene (tabella 2).

Per la prima volta è disponibile la sopravvivenza a 5 anni dei tumori rari in bambini e adolescenti italiani. Nel complesso, si tratta di tumori a buona prognosi con differenze non statisticamente significative fra bambini e adolescenti. Un'analisi del gruppo TREP su pazienti trattati tra il 2000 e il 2006 mostrava che l'85% dei casi attesi di tumore in età inferiore a 15 anni (261 su 305 casi attesi) afferiva a centri di oncologia/chirurgia pediatrica dell'Associazione italiana di ematologia e oncologia pediatrica (AIEOP).<sup>4</sup> Al contrario, la corrispondente percentuale per i pazienti adolescenti era del 19% (75 osservati verso 400 casi attesi). Queste percentuali sono molto simili a quelle osservate in Italia<sup>8</sup> e in altri Paesi<sup>9</sup> per i tumori pediatrici frequenti. Queste osservazioni sono state aggiornate in questa monografia (vd. «Pratica clinica ed epidemiologica», pp. 211-216) e confermano la bassa percentuale di adolescenti trattati in centri AIEOP.

Anche se la letteratura in merito è povera, varie osservazioni suggerirebbero che in alcuni casi la biologia del tumore e il corso clinico dei tumori dell'adulto differiscano quando in-

base. As highlighted in the specific data sheets and in chapter on time trends (pp. 175-184), AIRTUM data show a significant steady increase in thyroid carcinomas in both sexes and all ages between 1993-1997 and 2003-2008; the increase was particularly marked in girls aged 15-19 years, with APC: +7.5 (95%CI 1.7;13.7). The increase in melanoma incidence was clear in girls of all ages, less marked in male children and adolescents.

Since the majority of tumours included in the TREP list are adult-type cancers, it is not surprising that incidence increased with age in most of the neoplasms analysed. By contrast, infants were more affected by non-epithelial tumours, such as pheochromocytoma/paraganglioma and adrenocortical tumours (table 2). For the first time, the current study provides 5-year survival figures for Italian children and adolescents affected by rare cancers. Overall, survival was relatively good, with no significant differences in children and adolescents. An analysis performed by the TREP group on patients treated and registered between 2000 and 2006 showed that 85% of the cases expected to occur in patients aged 0-14 years (261 as compared to 305 expected children) were referred to the paediatric oncology/surgery centres affiliated to the Associazione Italiana Ematologia Oncologia

sorgono nel bambino.<sup>10</sup> Le caratteristiche dell'ospite (stato ormonale, metabolismo del farmaco, dimensione corporea, maturità eccetera) possono influenzare sia la relazione tra paziente e tumore sia l'efficacia delle terapie. In letteratura vengono riportati i seguenti esempi:

■ nuove reti genetiche sembrano essere coinvolte nella **patogenesi del melanoma** in età pediatrica<sup>11</sup> così come nella prognosi che sembra migliore nel bambino che nell'adulto;<sup>12</sup>

■ i **tumori gastroenterici stromali** (GIST) sono generalmente *wild-type* per i geni KIT o PDGFRA, hanno caratteristiche cliniche peculiari (spesso insorgono nello stomaco nelle bambine, sono multifocali ma a lenta crescita), e mostrano una risposta insoddisfacente all'imatinib;<sup>13</sup>

■ il **carcinoma papillare della tiroide** nei bambini è un'entità biologicamente e clinicamente distinta, caratterizzata da un'alta sensibilità ormonale, da un'eccellente prognosi (vicina al 100%), anche se ha una forte tendenza alla diffusione locoregionale e a distanza;<sup>14</sup>

■ il **carcinoma coloretale pediatrico** si presenta spesso con istotipo aggressivo, in stadio avanzato alla diagnosi e con prognosi sfavorevole se confrontato con il tumore che insorge nell'adulto.<sup>15,16</sup>

Queste osservazioni confermano che i giovani pazienti con tumore raro hanno bisogno di approcci terapeutici specifici e rappresentano una reale sfida per l'oncologia pediatrica e chirurgica.

Il monitoraggio per i tumori rari che insorgono nel bambino e nell'adolescente, reso possibile dai dati AIRTUM, è utile per valutare l'effetto sulla popolazione dell'attività dei gruppi cooperativi nazionali. Tuttavia, in considerazione del piccolo numero di casi, reti internazionali sono più efficaci per una comprensione migliore di questi tumori per una buona gestione del paziente e per aumentare l'efficacia scientifica dei gruppi di studio sui tumori rari. È per questo che è stato recentemente fondato lo European Cooperative Study Group on Pediatric Rare Tumors (EXPeRT). Esso include il gruppo italiano sui tumori rari (gruppo TREP) e gruppi presenti in Francia, Germania, Polonia e Gran Bretagna. Lo scopo principale di EXPeRT è quello di inserire i bambini affetti da malattie "orfane" all'interno di un consenso oncologico pediatrico clinico e scientifico.<sup>17</sup> Una precisa collaborazione tra epidemiologi e oncologi pediatri permetterà una migliore definizione delle entità rare e una migliore pianificazione delle priorità e delle azioni in questo ambito.

*pediatrica (AIEOP).<sup>4</sup> By contrast, this percentage was only 19% in adolescents (75 observed as compared to 400 expected cases). Figures, however, were similar to those obtained for more common paediatric tumours in Italy,<sup>8</sup> as well as in other Countries.<sup>9</sup> These observations have been updated in this monograph (see «Epidemiology and clinical practice», pp. 211-216) and confirm the small proportion of adolescents treated in AIEOP centres.*

*Despite the few published data available, observations suggest that the biologic features and clinical course of adult tumours may be different, in some cases, when they occur in children.<sup>10</sup> Differences in the hosts (body composition, hormone status, organ size and maturity, drug metabolism) may influence the relationship between patient and tumour, as well as therapy effectiveness. There are several examples reported in the literature:*

■ *novel genetic networks seem to be involved in the **pathogenesis of melanoma** in childhood<sup>11</sup> and prognosis seems better than in adults;<sup>12</sup>*

■ ***gastrointestinal stromal tumours** (GIST) are generally wild-type for KIT or PDGFRA genes, have peculiar clinical characteristics (they often arise in the stomach of girls, are multifocal but also slow-growing), and show poor response to imatinib;<sup>13</sup>*

■ ***papillary thyroid carcinoma** in children is a biologically and clinically distinct entity, characterized by high hormonal sensitivity and excellent overall survival (nearing 100%), irrespective of its strong tendency for locoregional and distant spread;<sup>14</sup>*

■ *paediatric **colorectal cancer** has often unfavourable aggressive histotypes, advanced clinical stage at onset and worse survival rate as compared to adults.<sup>15,16</sup>*

*These findings confirm that patients with these tumours need tailored approaches and represent a real challenge for paediatric oncologists and surgeons.*

*Surveillance made available by the AIRTUM data, for rare cancers occurring in the young population, may sustain evaluation of the efforts of national cooperative groups. However, considering the low numbers of these rare tumours, international networks are needed to achieve better understanding of these tumours and better management of patients, and to improve the scientific power of rare tumour study groups. Therefore, a European Cooperative Study Group on Paediatric Rare Tumours (EXPeRT) has recently been founded, including partners from rare tumour groups in Italy (the TREP group), France, Germany, Poland, and the United Kingdom. The ultimate goal of EXPeRT is to integrate children with orphan diseases into the clinical and scientific support of paediatric oncology, and thus optimize their treatment and advance our knowledge.<sup>17</sup> Close cooperation with epidemiologists will permit a better definition of rare entities and result in improved planning of priorities and actions.*

## BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. Ferrari A, Bisogno G, De Salvo GL et al. The challenge of very rare tumours in childhood: the Italian TREP project. *Eur J Cancer* 2007;43(4):654-9.
2. Pashankar FD, Rodriguez-Galindo C, Pappo A. Development of a therapeutic approach to rare cancers in children: the Children's Oncology Group experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012;34 Suppl 2:S37-8.
3. Pappo AS, Krailo M, Chen Z, Rodriguez-Galindo C, Reaman G. Infrequent tumor initiative of the Children's Oncology Group: initial lessons learned and their impact on future plans. *J Clin Oncol* 2010;28(33):5011-6.
4. Pastore G, De Salvo GL, Bisogno G et al. Evaluating access to pediatric cancer care centers of children and adolescents with rare tumors in Italy: the TREP project. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53(2):152-5.
5. de Vries E, Steliarova-Foucher E, Spatz A, Ardanaz E, Eggermont AM, Coebergh JW. Skin cancer 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):2170-82.
6. Steliarova-Foucher E, Stiller CA, Pukkala E, Lacour B, Pleski 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* 2006;42(13):2150-69.
7. Stiller CA, Desandes E, Danon SE et al. Cancer incidence and survival in European adolescents (1978-1997). Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;42(13):2006-18.
8. Ferrari A, Dama E, Pession A et al. Adolescents with cancer in Italy: entry into the national cooperative paediatric oncology group AIEOP trials. *Eur J Cancer* 2009;45(3):328-34.
9. Ferrari A, Bleyer A. Participation of adolescents with cancer in clinical trials. *Cancer Treat Rev* 2007b;33(7):603-8.
10. Ferrari A, Casanova M, Massimino M, Sultan I. Peculiar features and tailored management of adult cancers occurring in pediatric age. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010;10(11):1837-51.
11. Danietti M, Ferrari A, Frigerio S et al. Cutaneous melanoma in childhood and adolescence shows frequent loss of INK4A and gain of KIT. *J Invest Dermatol* 2009;129(7):1759-68.
9. Ferrari A, Bleyer A. Participation of adolescents with cancer in clinical trials. *Cancer Treat Rev* 2007;33(7):603-8.
13. Benesch M, Wardelmann E, Ferrari A, Brennan B, Verschuur A. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) in children and adolescents: A comprehensive review of the current literature. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53(7):1171-9.
14. Massimino M, Collini P, Leite SF et al. Conservative surgical approach for thyroid and lymph-node involvement in papillary thyroid carcinoma of childhood and adolescence. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46(3):307-13.
15. Ferrari A, Rognone A, Casanova M et al. Colorectal carcinoma in children and adolescents: the experience of the Istituto Nazionale Tumori of Milan, Italy. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(3):588-93.
16. Sultan I, Rodriguez-Galindo C, El-Taani H, et al. Distinct features of colorectal cancer in children and adolescents: a population-based study of 159 cases. *Cancer* 2010;116(3):758-65.
17. Bien E, Godzinski J, Dall'igna P et al. Pancreatoblastoma: a report from the European cooperative study group for paediatric rare tumours (EXPeRT). *Eur J Cancer* 2011;47(15):2347-52.