



ALTRI ASPETTI DEL PROBLEMA

OTHER RELATED TOPICS

I capitoli in questa Sezione sono basati su fonti di dati esterne ad AIRTUM e AIEOP.
I testi riflettono unicamente le opinioni degli autori

Articles in this Section do not make use of data collected by AIRTUM or AIEOP.
The authors alone are responsible for the views expressed

SEZIONE 3



Capitolo 3.1

La mortalità per tumore in età pediatrica (0-19 anni) in Italia dal 1970 al 2008

Childhood (0-19 years) cancer mortality in Italy, 1970-2008

Gemma Gatta,¹ Massimiliano Caldora,² Fabio Galati,³ Riccardo Capocaccia²

¹ Unità di epidemiologia valutativa, Fondazione IRCCS, Istituto nazionale tumori, Milano

² Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute (CNESPS), Istituto superiore di sanità, Roma

³ Centro di tecnologia informatica, Istituto superiore di sanità, Roma

Introduzione

Il tasso di mortalità rappresenta un indicatore sintetico di outcome che comprende l'effetto dell'incidenza e della sopravvivenza, entrambe influenzate dalla prevenzione primaria, dalla diagnosi precoce e dal trattamento.

La classificazione adottata dall'Istituto nazionale di statistica (ISTAT) raggruppa le neoplasie secondo un criterio prevalentemente topografico, non ottimale per le neoplasie in età pediatrica. Per i tumori infantili è stato considerato il gruppo delle leucemie senza distinzione alcuna, così come per i tumori maligni dell'SNC. Tuttavia, per questi tumori i dati di mortalità rimangono ancora altamente informativi nell'interpretazione delle variazioni di incidenza e sopravvivenza.

L'articolo più recente sulla mortalità per cancro in età pediatrica nei Paesi europei riportava una riduzione della mortalità negli ultimi 15 anni.¹ In Italia, una riduzione statisticamente significativa veniva descritta per il periodo 1970-2002 per l'insieme di tutti i tumori e per le leucemie. La riduzione per i tumori maligni dell'SNC, invece, iniziava a osservarsi negli ultimi anni Settanta.²

Questo fenomeno era ancor più rilevante se si considera che l'incidenza mostrava un incremento medio annuale dell'1%.² Al contrario, la sopravvivenza per tumore in età pediatrica ha visto un clamoroso miglioramento a partire dagli anni Ottanta. La leucemia, responsabile di un decesso su quattro,¹ era la neoplasia che mostrava i miglioramenti più marcati;^{3,4} tale successo veniva attribuito alla diffusione di sempre più efficaci protocolli terapeutici. Il presente studio aggiorna l'andamento della mortalità in età pediatrica al 2008. Il trend di mortalità per tutti i tumori, le leucemie e i tumori maligni dell'SNC vengono descritti dal 1970 al 2008.

Materiali e metodi

Sono stati analizzati i dati relativi alle cause di morte dei bambini di età 0-14 anni e degli adolescenti di età 15-19 dell'ar-

Introduction

Mortality rate is a synthetic indicator of outcome which includes the impact of both incidence and survival, and therefore represents factors related to primary prevention and care. For neoplastic diseases, unfortunately, mortality data do not record the morphology code of the tumour that caused death, and histological information is only reported when it is expressed in broad ICD classification items. For childhood cancer, reliable mortality data can thus be analyzed only for leukaemias and central nervous system tumours. However, study of mortality data for these cancers is highly informative, providing more effective understanding of survival and incidence patterns.

The last updated report on childhood cancer mortality in European countries showed a continuing decline in mortality from childhood neoplasms over the last 15 years.¹ In Italy, a statistically significant reduction was observed during the entire period 1970-2002, both for all childhood cancers combined and leukaemia. The decline in CNS tumours, on the other hand, began in the late 1970s.² These results on mortality are even more relevant when considering that incidence rates in the same period were rising, with an annual average increase of about 1%.² By contrast, survival for all childhood malignancies dramatically improved since the 1980s. Leukaemia, which was responsible for one out of four deaths, was the neoplasm that showed the largest improvement in survival,^{3,4} widely attributed to the effect of continuously improving therapies.

In order to analyze recent patterns in childhood cancer mortality in Italy, we updated analysis of mortality time trends with data up to 2008, and provided an overview of trends for all childhood cancers combined, leukaemia, and CNS tumours since 1970.

Material and methods

Analyses were carried out on the database of the National Archive of Death Certificates, maintained by the Italian National Institute of Statistics (ISTAT). Individual death records

chivio nazionale dei certificati di morte. Essi sono raccolti dall'Istituto nazionale di statistica (ISTAT) in base alle procedure standard dell'Organizzazione mondiale della sanità, disponibili per le analisi statistiche e la loro diffusione in forma aggregata presso l'Ufficio di statistica dell'Istituto superiore di sanità.⁵ Le cause di morte sono codificate secondo la Classificazione internazionale delle malattie, nello specifico secondo la nona revisione (ICD-9) per il periodo 1980-2002 e secondo la decima revisione per il 2003-2008.^{6,7} I risultati di mortalità per gli anni 2004 e 2005 non sono disponibili a causa di un'interruzione della procedura di codifica nel sistema italiano di registrazione della mortalità.

I dati sono presentati come tassi di mortalità standardizzati (riferimento: popolazione europea) per anno di calendario (dal 1970 al 2008), sesso, area di residenza (Nord-Ovest, Nord-Est, Centro e Sud) e causa di morte. Quest'ultima è stata analizzata in tre categorie: tutti i tumori, leucemie (ICD-9: 204.0-208.9; ICD-10: C91.0-C96.9) e tumori del sistema nervoso centrale (ICD-9: 191.0-192.9; ICD-10: C71.0-C72.9).

Gli andamenti temporali dei tassi standardizzati per le tre categorie nosologiche considerate, sesso e area sono stati inoltre analizzati per mezzo della tecnica joinpoint.⁸ Questo metodo è utilizzato per interpolare i trend osservati per mezzo di una serie di segmenti lineari tra punti di cambiamento di pendenza, o nodi, identificati sulla base dei dati. Le pendenze dei singoli segmenti definiscono le variazioni percentuali annue (Average Percent Change – APC) per il periodo complessivo e per ognuno degli eventuali segmenti identificati dalla procedura.

Risultati

La figura 1 mostra la mortalità per l'insieme dei tumori maligni nei bambini per anno di decesso, separatamente per maschi e femmine.

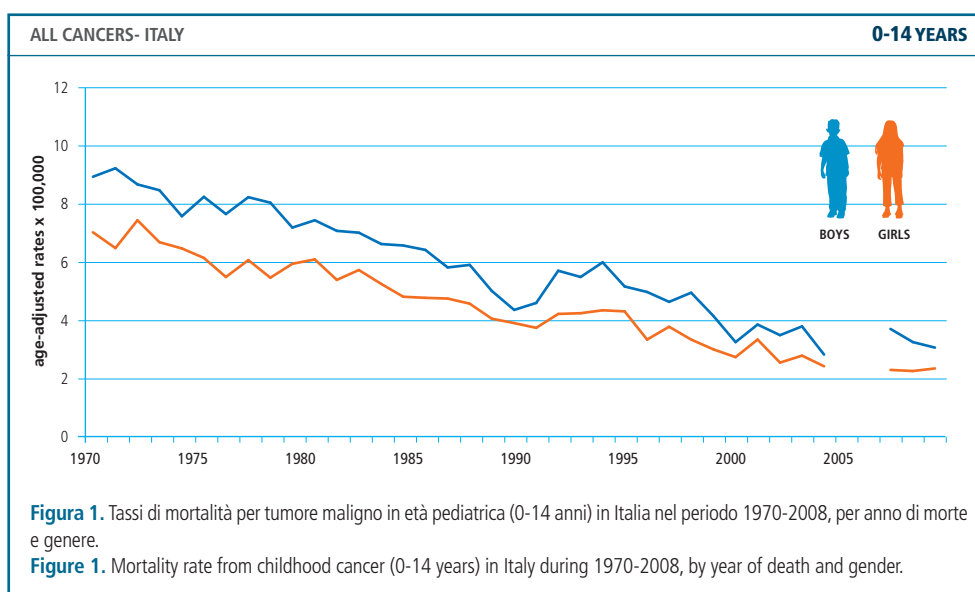
are collected for all deaths in the Country according to WHO standard methodology and recommendations, and stored at the Statistical Office of the Italian National Institute of Health (Istituto Superiore di Sanità – ISS).⁵ They are made available for analysis on the condition that they only be published in aggregated form.

Causes of deaths were coded by the ISTAT, according to the International Classification of Diseases in use for the year: ICD-9 for 1980-2002, and ICD-10 for 2003-2008.^{6,7} Cause-specific mortality data are missing in Italy for the years 2004 and 2005. We calculated age-adjusted mortality rates by calendar year for the period 1970-2008, gender, and area of residence for all childhood cancers combined and two major categories: leukaemia (ICD-9: 204.0-208.9; ICD-10: C91.0-C96.9) and central nervous system tumours (ICD-9: 191.0-192.9; ICD-10: C71.0-C72.9).

Rates were age-adjusted to the European standard population. Time trends of age-adjusted rates for the three cancer groups, by sex and area, were analyzed using joinpoint software.⁸ This assumes linear regression on the log scale and estimates the Annual Percent Change (APC) for the entire period, as well as for sub-periods when break points were identified.

Results

Figure 1 shows mortality for **all malignant neoplasms** occurring in children, by year of death and gender. On average there were, in the period 2000-2008, 244 cancer deaths per year, corresponding to an annual rate of 35 per million per year. The log-linear reduction in mortality throughout 1970-2008 was statistically significant, with a marked deficit of deaths with respect to the regular decreasing trend during the years 1988-1990, particularly in boys. Furthermore, mortality rates of both genders appeared to level off in the last three years of observation, although the break in the general trend was not statistically significant.



La figura mostra un'importante e statisticamente significativa riduzione della mortalità nel periodo 1970-2008, con un marcato deficit di decessi, rispetto all'andamento medio, limitatamente al triennio 1988-1990 ed evidente soprattutto nei maschi. Per il periodo 2000-2008, si sono registrati mediamente 244 morti l'anno, corrispondenti a un tasso annuale di 3,5 per 100.000. I tassi di mortalità si stabilizzano, per entrambi i sessi, negli ultimi tre anni di osservazione, anche se il cambiamento di pendenza non è statisticamente significativo. La stima dell'APC per l'intero periodo 1970-2008 (tabella 1) è simile per maschi e femmine: -2,8% (IC95% -3,1;-2,5) e -2,9% (IC95% -3,2;-2,7), rispettivamente. L'analisi per area di residenza mostra risultati simili al trend nazionale. Non ci sono differenze tra le aree italiane (tabella 2). I tassi di mortalità sono mediamente del 30% più alti nei maschi rispetto alle femmine.

Anche per gli adolescenti di età 15-19 anni la mortalità per cancro si riduce linearmente (figura 2): da 9 per 100.000 nei primi anni Settanta a 5 negli ultimi anni Duemila nei maschi, e da 6 a 3 nelle femmine.

La figura 3 illustra il trend di mortalità per la leucemia infantile per sesso. L'andamento è simile a quanto osservato per l'insieme

	BOYS		GIRLS	
	PERIOD	APC (95% CI)	PERIOD	APC (95% CI)
All tumours	1970-2008	-2.8 (-3.1; -2.5)	1970-2006	-2.9 (-3.2; -2.7)
Leukaemia	1970-2008	-3.8 (-4.1; -3.5)	1970-2006	-4.4 (-4.8; -4.0)
CNS tumours	1970-1977	4.6 (-0.5; +10.1)	1970-1977	6.3 (1.8; 11.0)
	1977-2008	-2.3 (-3.0; -1.6)	1977-2008	-2.6 (-3.2; -2.0)

Tabella 1. Analisi joinpoint dei tassi, standardizzati per età, di mortalità per cancro in età pediatrica: differenze percentuali nei periodi studiati per tumore nei due generi.

Table 1. Joinpoint analysis of age-adjusted mortality rates of Italian children: considered period, estimated annual percent change (APC) and corresponding confidence intervals, by cancer and gender.

The estimated APC of mortality rates over the whole period 1970-2008 (table 1) was similar for boys and girls: -2.8% (95%CI -3.1;-2.5) and -2.9% (95%CI -3.2;-2.7), respectively. Analysis by region of residence showed similar results to national trends, no relevant differences across the Italian areas were observed (table 2). Rates were on average about 30% higher in boys than in girls.

		ALL TUMOURS		LEUKAEMIA		CNS TUMOURS	
		Rate	S.E.	Rate	S.E.	Rate	S.E.
GENDER	Boys	3.01	0.26	1.09	0.16	0.53	0.11
	Girls	2.28	0.24	0.76	0.14	0.57	0.12
	Total	2.66	0.18	0.93	0.11	0.55	0.08
AREA	North-West	2.34	0.33	0.71	0.18	0.42	0.14
	North-East	2.69	0.42	0.95	0.25	0.58	0.19
	Centre	2.94	0.43	1.01	0.25	0.65	0.21
	South and Islands	2.66	0.29	1.01	0.18	0.56	0.13

Tabella 2. Tassi di mortalità standardizzati per tumore maligno in età pediatrica in Italia nel 2008, per genere e area geografica.

Table 2. Age-standardized mortality rates of childhood cancer (0-14 years) in Italy, 2008, by gender and geographical area.

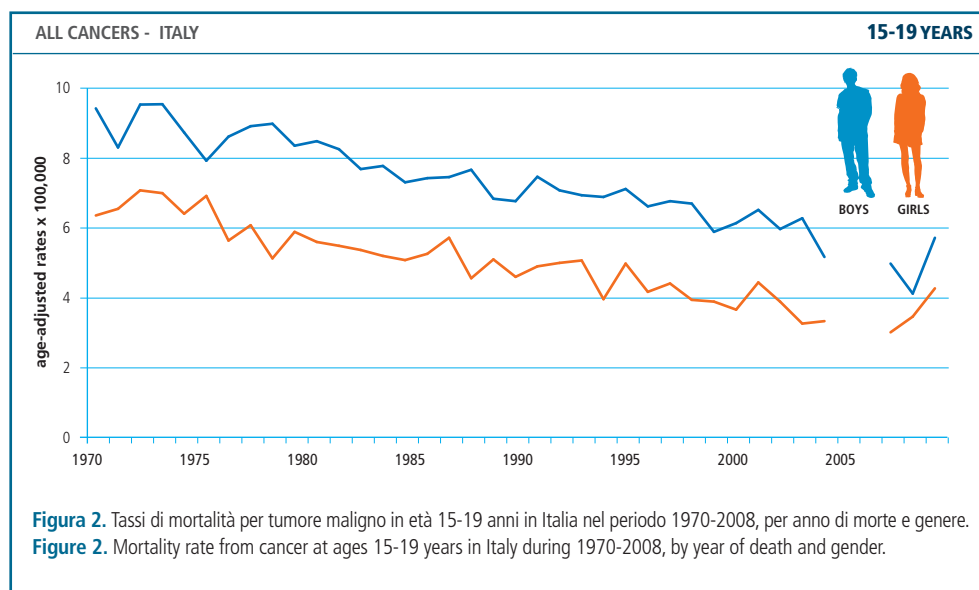
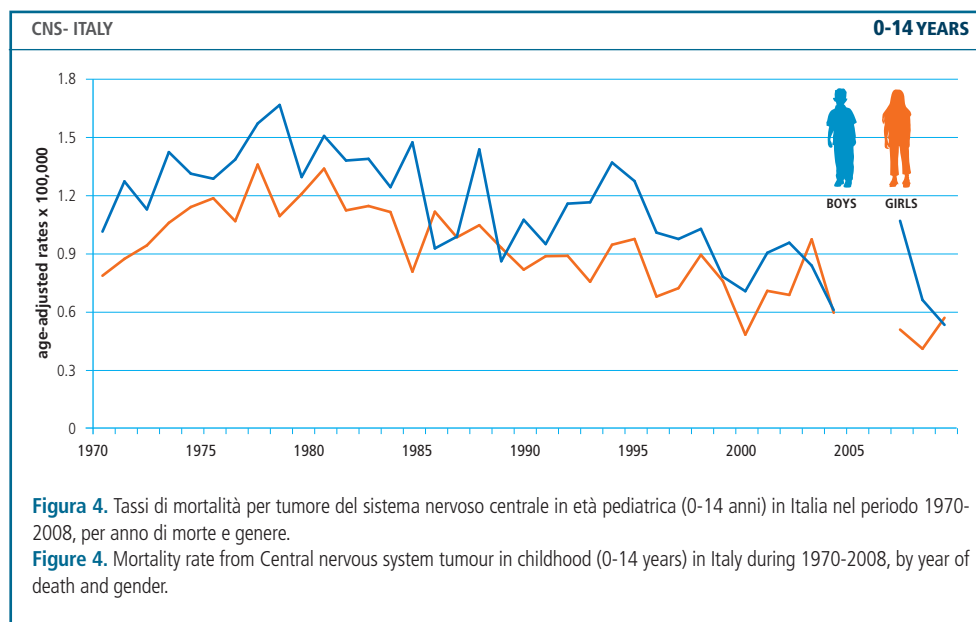
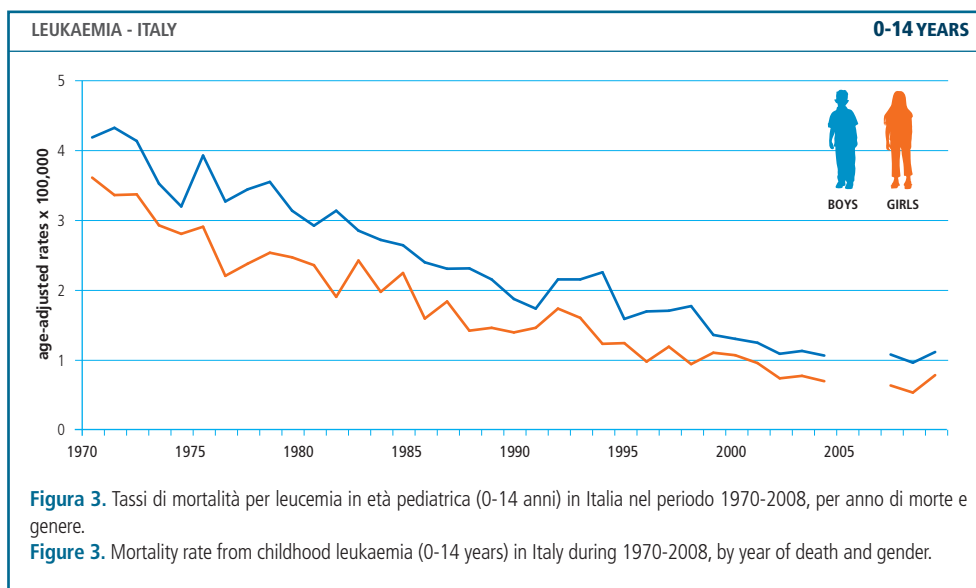


Figura 2. Tassi di mortalità per tumore maligno in età 15-19 anni in Italia nel periodo 1970-2008, per anno di morte e genere.

Figure 2. Mortality rate from cancer at ages 15-19 years in Italy during 1970-2008, by year of death and gender.



di tutti i tumori, sia nei maschi sia nelle femmine. Per il periodo 2000-2008, si sono registrati mediamente 75 morti l'anno per leucemia, che corrispondono a un tasso annuale di 1 per 100.000. La stima dell'APC per il periodo 1970-2008 era di -3,8% (IC95% -4,1;-3,5) nei maschi e -4,4% (IC95% -4,8;-4,0) nelle femmine (tabella 1). La mortalità per leucemia era del 39% più alta nei maschi rispetto alle femmine. Tra le diverse aree italiane, si osservano livelli di mortalità simili.

La mortalità per cancro dell'SNC nei bambini (figura 4) aumentava tra il 1970 e il 1977, per poi decrescere costantemente fino al 2008, allo stesso modo per maschi e femmine. L'APC del primo periodo è stato stimato del 4,6% (IC95%: -0,5;10,1) e 6,3% (IC95% 1,8;11,0) (tabella 1), con una significatività borderline tra maschi e femmine. Nel periodo successivo (1977-2008), l'APC era -2,3% (IC95% -3,0;-1,6) nei maschi

All-cancer mortality trends were decreasing for the 15-19 years age group, usually referred to as adolescents. Age-specific cancer mortality dropped linearly, from about 9 per 100,000 in the early 1970s to around 5 in the late years 2000s for boys, and from around 6 to around 3 for girls.

Figure 3 shows time trends of mortality rates for childhood leukaemia, by gender. The pattern is similar to that observed for all cancers combined, in both boys and girls. In 2000-2008, on average there were 75 deaths per year due to leukaemia, corresponding to a mortality rate of 10.4 per million-year. The average APCs were -3.8% (95%CI -4.1;-3.5) for males and -4.4% (95%CI -4.8;-4.0) for females (table 1), with no significant change of slope in the period. Mortality rates for leukaemia were on average 39% higher in boys than in girls. Similar mortality levels were observed in 2008 in the four Italian areas (table 2).

e -2,6% (IC95% -3,2;-2,0) nelle femmine, per entrambi altamente significativa. Si calcolava un tasso medio di mortalità per cancro dell'SNC di 0,83 per 100.000 durante il periodo 2000-2008, con un numero medio di 59 decessi l'anno. I tumori dell'SNC erano più frequenti nei maschi che nelle femmine, con un tasso del 24% più alto. I tassi di mortalità per area geografica (non mostrati) erano simili nelle quattro aree analizzate.

Discussione

Questo lavoro mostra una marcata e costante riduzione della mortalità per cancro in età infantile e adolescenziale in Italia. L'interpretazione di questo fenomeno richiede la conoscenza dell'andamento dell'incidenza e della sopravvivenza per cancro nella popolazione infantile e adolescenziale. La sopravvivenza per l'insieme di tutti i tumori, la leucemia linfatica acuta e i tumori dell'SNC migliora nel periodo studiato. I progressi più importanti si osservavano nei primi anni Settanta per la leucemia e alla fine degli anni Settanta per i tumori dell'SNC. Il progresso è stato attribuito ai brillanti avanzamenti dei protocolli terapeutici chemioterapici e di supporto.⁹ Per la mortalità in età adolescenziale (15-19), invece è difficile valutare quanto della riduzione di mortalità in questa classe di età dipenda da un miglioramento dei protocolli utilizzati per gli adolescenti e quanto sia dovuto a una migliore sopravvivenza a lungo termine dei pazienti affetti da tumori diagnosticati in fasce d'età precedenti.

Nelle aree coperte dai registri tumori si rileva un aumento dell'incidenza, in Italia come in Europa.¹⁰ Per il Sud Europa, i tassi di incidenza dei registri tumori, compresi quelli italiani, segnalano un aumento dei tumori infantili a partire dal 1978. Il capitolo dedicato ai tumori infantili all'interno del Rapporto AIRTUM del 2011² mostrava un aumento per l'insieme dei tumori maligni, delle leucemie e dei tumori maligni dell'SNC per il periodo 1987-2002.

La riduzione dei tassi di mortalità è l'effetto di due fenomeni divergenti: il miglioramento della sopravvivenza e l'aumento dell'incidenza. Sfortunatamente non è stata data spiegazione all'aumento delle diagnosi di tumore in età pediatrica. Esiste un'ampia letteratura sui fattori di rischio per questi tumori; per alcuni di essi esiste un accordo, ma per molti di essi gli studi danno risultati contrastanti.⁹ Non entriamo nel dettaglio dell'eziologia di questi tumori, poiché questo lavoro monografico prevede uno specifico capitolo sull'argomento.¹¹

In generale, ci sembra importante sostenere il principio per cui importanti impegni debbano essere presi nei confronti della popolazione suscettibile di ammalarsi di tumore in età pediatrica, riducendo o addirittura eliminando l'esposizione a fattori di rischio noti e sospetti. La mortalità per cancro in età pediatrica potrebbe, quindi, ridursi ulteriormente se si realizzassero programmi di prevenzione primaria rivolti ai bambini e alla popolazione in età fertile.

Mortality for CNS tumours in children (figure 4) increased from 1970 to 1977, and decreased constantly thereafter up to 2008, similarly in boys and girls. The APC for the first period was estimated to be (table 1) 4.6% (95%CI -0.5;+10.1) and 6.3% (95%CI 1.8;11.0), with borderline significance, in boys and girls, respectively. In the following period, 1977-2008, estimated APCs of age-adjusted mortality rates were -2.3% (95%CI -3;-1.6) in boys and -2.6% (95%CI -3.2;+2.0) in girls, both highly significant. We calculated an average mortality rate for CNS tumours of 8.3 per million/year, during the period 2000-2008, with 59 deaths occurring annually. CNS tumours were more common in boys than in girls, with a 24% higher mortality rate. Mortality rates (table 2) and their trends (not shown) were similar in the four Italian areas.

Discussion

This paper outlines a dramatic and steady decrease in mortality rates for childhood and adolescent cancers. To interpret this phenomenon, incidence and survival trends need to be considered. Survival improved during the study period for all childhood cancers combined, acute lymphatic leukaemia, and CNS tumours. Major prognostic progress occurred starting in the early Seventies for leukaemia and the late Seventies for brain tumours, mainly thanks to the improvement in protocols for both supportive care and cytotoxic treatment.⁹ Survival analyses were generally limited to deaths occurring in age 0-14 and therefore changes in mortality rates due to improved cure proportion cannot be separated from changes due to postponement of death after age 14.

Unfortunately, incidence increased, in Italy as in Europe, in the regions and Countries covered by cancer registration.¹⁰ For the Southern European region, which includes Italy, cancer registry data show an incidence rise starting in 1978. The same was reported by the Italian study on childhood cancer² for the period 1987-2002 for all cancers combined, leukaemias, and CNS tumours. Therefore the reduction in mortality rates is a result of two diverging contributions: an improving survival trend and an increasing incidence trend. The latter phenomenon has yet to be fully understood. Several factors have been studied; a number of them are agreed to contribute as risk factors or preventive factors, whereas the role of many others is controversial.⁹ We shall not go into details on this point, since an important contribution appearing in this same monograph¹¹ specifically presents the state of the art of childhood cancer aetiology. As a general indication, we find it important to stress the principle that efforts should be undertaken to reduce exposure of the susceptible population to both established and suspected risk factors. Childhood cancer mortality rates could further be reduced by implementation of a childhood cancer prevention plan toward children and childbearing population.

BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. Bosetti C, Bertuccio P, Chatenoud L, Negri E, Levi F, La Vecchia C. Childhood cancer mortality in Europe, 1970-2007. *Eur J Cancer* 2010;46(2):384-94. Epub 2009 Oct 7.
2. AIRTUM Working Group. Malignant neoplasms in children and adolescents. In: AIRTUM Working Group. Italian cancer figures – Report 2011: Survival of cancer patients in Italy. *Epidemiol Prev* 2011;35(5-6) Suppl 3:39-47.
3. Coebergh JW, Pastore G, Gatta G, Corazziari I, Kamps W; EURO-CARE Working Group. Variation in survival of European children with acute lymphoblastic leukaemia, diagnosed in 1978-1992: the EURO-CARE Study. *Eur J Cancer* 2001;37(6):687-94.
4. Gatta G, Zigon G, Capocaccia R et al; EURO-CARE Working Group. Survival of children and young adults with cancer diagnosed 1995-2002. *Eur J Cancer* 2009;45(6):992-1005.
5. <http://www.iss.it/site/mortalita/>
6. World Health Organization. *Manual of the 34th international classification of diseases, injuries, and causes of death, based on the recommendations of the ninth revision conference, 1975, and adopted by the twenty-ninth World Health Assembly*. WHO, Geneva, 1977.
7. World Health Organization. *Report of the 41st international conference for the tenth revision of the international classification of diseases, September 26-October 2, 1989*. WHO, Geneva, 1986. Available at: WHO/ICD10/Rev. Conf./89.19.
8. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joint-point regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000;19(3):335-51. Erratum in: *Stat Med* 2001;20(4):655.
9. 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.
10. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2011: Survival of cancer patients in Italy. *Epidemiol Prev* 2011;35(5-6) Suppl 3:1-200.
11. Pisani P, Parodi S, Magnani C. Causes and risk factors for childhood cancer. In: Airtum Working Group and AIEOP Working Group. Italian cancer figures – Report 2012: Cancer in childhood and adolescents. *Epidemiol Prev* 2013;37(1):234-54.