

## Capitolo 6

# Ruolo delle classificazioni nelle definizioni di tumori multipli

## Role of classification systems in the definition of multiple primary cancers

Il concetto di tumori multipli (MP) implica la possibilità di distinguere due o più lesioni neoplastiche definendole come indipendenti fra loro, ovvero non espressione di un'unica lesione originaria. In questo senso si considerano unici anche tumori che si esprimono attraverso lesioni multiple nell'ambito dello stesso organo (multifocali) oppure la ripresa locale dopo trattamento o la comparsa di lesioni metastatiche. Questi concetti, validi anche in ambito clinico, nel campo della registrazione dei tumori necessitano una formalizzazione per rendere riproducibili la definizione della sede d'origine e quella della morfologia della neoplasia.

Questa formalizzazione è legata al progredire delle conoscenze specifiche che l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) riassume in una serie di pubblicazioni periodiche note come *Blue Books*; esse rappresentano il riferimento per gli standard internazionali della diagnosi in oncologia.<sup>1</sup> Il modificarsi delle conoscenze ha anche un effetto sui sistemi di classificazione delle malattie che devono tener conto del dettaglio nosologico crescente. In campo oncologico esiste una classificazione specifica, sempre a cura dell'OMS: la Classificazione internazionale delle malattie per l'oncologia (ICD-O).

Questa classificazione deriva dalla Classificazione internazionale delle malattie (ICD) che si basa su un solo codice per definire una malattia (per l'oncologia, tale codice è prevalentemente topografico). L'ICD-O ha una struttura bidimensionale, topografica e morfologica: i codici topografici riprendono quelli dell'ICD, i codici morfologici sono specifici. L'ICD-O contiene anche tutti gli elementi base necessari per la registrazione (codici, regole). Tra le regole vi sono quelle che definiscono quando due tumori nel medesimo paziente devono essere considerati nella "stessa sede" o appartenere al medesimo "gruppo morfologico". Di seguito si analizzano nel dettaglio le maggiori problematiche connesse con i sistemi di classificazione partendo dal 1991, anno in cui compare una prima definizione chiara di tumori multipli.<sup>2</sup>

Nel 1976 nelle linee guida dell'OMS<sup>3</sup> l'unica ragione di discussione era se il tumore rilevato dovesse essere classificato come un diverso tumore o lo stesso, ma con carattere di multifocalità o diffusione metastatica.

Nel 1991 Muir e Percy<sup>2</sup> richiamano la necessità di regole per

*The concept of multiple primary cancer (MP) implies that it is possible to distinguish between two or more cancers, defining them as independent from each other. In this context, multiple lesions in the same organ was considered as a single (multifocal) cancer and the first lesion and local recurrence after treatment and metastasis as a single cancer, as well. These concepts are applied in both clinical and epidemiological settings; in the cancer registration field, definitions need to be formalized to guarantee reproducibility of the site and morphology definition. Formalization of the concept follows the increasingly more detailed information available in the field of oncology, as summarized by the World Health Organization (WHO) in the Blue Books, a periodic publication which represents the reference for international standards in cancer diagnosis.<sup>1</sup> The progress in the understanding of diseases also has an impact on their classification, which must include increasing detail.*

*The International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) published by the WHO is a specific classification for cancer. It is derived from the International Classification of Diseases (ICD), which uses a single code to define each disease (for cancer, the code is mainly topographical). The ICD-O has a two-dimensional structure, defining morphology and topography; topographical codes reflect the ICD codes, while morphological codes are ICD-O specific. The ICD-O contains all the basic elements for cancer registration (codes, rules), including rules that define when two tumours of the same patient are in the "same site" or belong to the same "morphological group." The major problems associated with classification systems since 1991, when a clear definition of multiple primaries first appeared, were analyzed in detail.<sup>2</sup>*

*In 1976, in the WHO guidelines<sup>3</sup> the only issue was whether the detected tumour should be classified as a different cancer or the same one (i.e., as multifocal cancer or metastasis).*

*In 1991, Muir and Percy<sup>2</sup> pointed out the need of rules to define multiple primaries.*

*Because of their importance, these rules are here quoted:*

- 1. the recognition of the existence of two or more primary cancers does not depend on time;*
- 2. a primary cancer is one that originates in a primary site or tissue and is thus neither an extension, a recurrence, nor a metastasis;*

definire i tumori multipli anche per ragioni di comparabilità tra registri.

Per la loro importanza, vengono qui ricordate per esteso:

1. il reperimento dell'esistenza di due o più tumori è indipendente dal tempo;

2. un tumore primitivo è un tumore che origina da un organo o tessuto primario e che non è un'estensione, una recidiva o una metastasi;

3. solo un tumore deve essere riconosciuto in un organo o paio di organi o tessuti, definiti dal codice a 3 cifre della Classificazione internazionale delle malattie (ICD) (tabella 1).

La regola 3 non si applica se i tumori in un organo sono istologicamente differenti, come mostrato in tabella 2.<sup>4</sup>

Essendo l'ICD-O una derivazione dell'ICD, ne ha nel tempo acquisito gli sviluppi riferendosi a ICD-9 per la parte topografica di ICD-O-1 e a ICD-10 per ICD-O-2 e ICD-O-3. Per questo la definizione di "stessa sede" e "stessa morfologia" si è evoluta nel tempo,<sup>5-8</sup> come sintetizzato nelle tabelle 1 e 2, dove sono riportati soli i gruppi di codici topografici e morfologici che costituiscono un unico raggruppamento per la definizione dei tumori multipli. I codici topografici (o morfologici) elencati nelle tabelle 1 e 2 sono considerati come sedi (morfologie) distinte per la definizione dei tumori multipli. Questo sviluppo ha avuto effetti anche sui tumori multipli. Per esempio, la creazione di categorie topografiche considerate omogenee, come nel caso dei tumori delle vie aerodigestive superiori, ha determinato una riduzione del numero dei MP. Per quanto riguarda le morfologie da considerare differenti, col passare del tempo c'è stato un dettaglio sempre maggiore per il sistema emolinfopoietico, che ha permesso l'identificazione di nuovi MP.

Senza entrare nel merito, è evidente che una nuova edizione di una classificazione, determinata dal miglioramento delle conoscenze, non può essere applicata sempre e comunque su dati storici raccolti sulla base di criteri meno specifici. Questo può portare alla non confrontabilità dei dati prodotti in tempi diversi. Per esempio, per l'ematologico la possibilità di definire MP è accresciuta passando dall'ICD-O-2 a ICD-O-3, ma sono possibili altri esempi, come nel caso dei tumori *borderline* dell'ovaio che sono stati definiti come maligni solo in ICD-O-2, mentre le sindromi mielodisplastiche e alcune malattie mieloproliferative sono diventate maligne con ICD-O-3, e i carcinoidi dell'appendice sono diventati maligni con l'aggiornamento di ICD-O-3.<sup>9</sup> I criteri utilizzati in campo epidemiologico per la definizione dei tumori multipli, collegati all'utilizzo di diverse edizioni dell'ICD-O, ma anche di assunti diversi, possono influire fortemente sul numero dei tumori stessi.<sup>10</sup>

Il problema nasce dal fatto che non tutti i registri utilizzano le regole prodotte nel 2004, frutto della collaborazione fra OMS, Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC), Associazione internazionale dei registri tumori (IACR) e il Network europeo dei registri tumori (ENCR).

3. *only one tumour shall be recognized in an organ or pair of organs or tissue, as defined by the 3-digit rubric of the ICD (table 1).*

*Rule 3 does not apply if the tumours in the same site are histologically different, as seen in table 2.<sup>4</sup>*

*Since the ICD-O is based on the ICD, it has followed the ICD's evolution: ICD-O-1 is based on ICD-9 for the topographical codes, ICD-O-2 and ICD-O-3 follow the ICD-10 topographical codes. Due to this reason, the definition of "same site" and "same morphology" has evolved over time.<sup>5-8</sup>*

*In tables 1 and 2 only topographical and morphological codes defining a single group as per MP definition are reported. The group of topographic (or morphological) codes listed in the tables 1 and 2 are considered as different sites (morphologies) with respect to MP definition.*

*This development also has an impact on MP definition. For example, the definition of new homogeneous topographical categories may determine a reduction in the number of MPs, as in the case of upper aerodigestive tract cancers. As regards "different" morphologies, over time our understanding of the lymphohematopoietic system has increased in detail, allowing for the identification of new MPs.*

*New classifications cannot be applied on historical data collected on the basis of less specific criteria. Close following of recommendations may result in incomparability of data produced during different periods. For example, multiple haematological tumours increased from ICD-O-2 to ICD-O-3; borderline ovarian tumours were defined as malignant only in ICD-O-2; myelodysplastic syndromes and myeloproliferative diseases became malignant with ICD-O-3; malignant carcinoids of the appendix became malignant with the ICD-O-3 update.<sup>9</sup>*

*The epidemiological criteria for MP definition (based on different ICD-O editions, as well as different assumptions) may influence the number of multiple primaries.<sup>10</sup>*

*The problems are due to the fact that not everyone uses the rules published in 2004 as a result of the joint work of the WHO, the International Agency for Research on Cancer (IARC), the International Association of Cancer Registries (IACR) and the European Network of Cancer Registries (ENCR). Different cancer registries may use different rules to define MPs.*

*Moreover, the IARC-ENCR rules evolved over time, as the ICD-O, on which the rules are based, went from 1<sup>st</sup> to 2<sup>nd</sup> edition<sup>6</sup> and finally on to its 3<sup>rd</sup> version, with two subsequent updates in 2000<sup>7</sup> and 2004.<sup>8</sup>*

*In the most recent edition of the most extensive report on cancer incidence worldwide ("Cancer Incidence in Five Continents"),<sup>11</sup> data from 225 cancer registries were evaluated: 90% of participant registries declared the rules adopted for MP definition; of these, 80% adopted the IARC-ENCR rules, whereas the remaining 20% adopted different rules, either those of the "Surveillance Epidemiology and End Results" (SEER) programme,<sup>12</sup> combinations of different systems, only local, or unspecified rules.*

*Among cancer registries using IARC-ENCR rules, 3% used*

GROUP	DESCRIPTION	CODES		
		ICD-O-2 RULES (1990)	ICD-O-3 RULES (2000)	ICD-O-3 RULES (2004)
1	Base of tongue	C01	C01	C01*
	Other and unspecified parts of tongue	C02	C02	C02*
2	Lip			C00*
	Gum			C03*
	Floor of mouth			C04*
	Palate		C05	C05*
	Other and unspecified parts of mouth		C06	C06*
3	Parotid gland	C07	C07	
	Other and unspecified major salivary glands	C08	C08	
4	Tonsil		C09	C09*
	Oropharynx		C10	C10*
	Pyramidal sinus	C12	C12	C12*
	Hypopharynx	C13	C13	C13*
	Other and unspecified sites in lip, oral cavity and pharynx			C14*
5	Rectosigmoid junction	C19	C19	C19*
	Rectum	C20	C20	C20*
6	Gallbladder		C23	C23*
	Other and unspecified parts of biliary tract		C24	C24*
7	Nasal cavity and middle ear		C30	
	Accessory sinuses		C31	
8	Trachea		C33	C33*
	Bronchus and lung		C34	C34*
9	Thymus		C37	
	Heart, mediastinum		C38.0/38.3	
	Overlapping lesion of heart, mediastinum and pleura		C38.8	
10	Bones, joints and articular cartilage of limbs		C40	C40*
	Bones, joints and articular cartilage of limbs of other and unspecified sites		C41	C41*
11	Vulva		C51	
	Vagina	C52		
	Other specified parts of female genital organs		C57.7	
	Overlapping and unspecified lesions of female genital organs		C57.8/57.9	
12	Penis		C60	
	Other and unspecified male genital organs		C63	
13	Kidney		C64	
	Renal pelvis		C65	C65*
	Ureter		C66	C66*
	Urinary bladder			C67*
	Other and unspecified urinary organs		C68	C68*
14	Adrenal gland		C74	
	Other endocrine glands and related structures		C75	
15	Non-Hodgkin lymphomas	C82-C85#		
	Lymphoid leukaemia	C91#		
	Unspecified leukaemia	C95#		

\* A specific code is provided when two synchronous tumours belong to the same group.  
# Diseases listed in ICD-O-2 with ICD-10 codes.

**Tabella 1.** Sedi tumorali che costituiscono un unico raggruppamento topografico secondo le regole di classificazione *International Classification of Diseases for Oncology* 2<sup>a</sup> edizione (WHO 1990), *International Classification of Diseases for Oncology* 3<sup>a</sup> edizione (WHO 2000), *International rules for multiple primary cancers* (IARC 2004).

**Table 1.** Cancer sites constituting a unique topographical group on the basis of the *International Classification of Diseases for Oncology* 2<sup>nd</sup> Edition (WHO, 1990), the *International Classification of Diseases for Oncology* 3<sup>rd</sup> Edition (WHO, 2000), and the *International rules for multiple primary cancers* (IARC, 2004).

GROUP	DESCRIPTION	CODES			
		ICD-O-2 RULES (1990)	ICD-O-3 RULES (2000)	ICD-O-3 RULES (2004)	
1	CARCINOMAS	Squamous	805-813	<b>805</b> -808, 812, 813	8051-8084, 8120-8131
		Basal cell		809-811	8090-8110
		Adenocarcinoma	814, 816, <b>818-823</b> , <b>825-855</b> , 857, 894	814, 816, 819-822, 826-833, 835-855, 857, 894	8140-8149, 8160-8162, 8190-8221, 8260-8373, 8350-8551, 8570-8756, 8940-8941
		Other specified	803, 804, 815, 817, 824, 856, 858-867	803-804, 815, 817, <b>818</b> , <b>823-825</b> , <b>834</b> , 856, 858-867	8030-8046, 8150-8157, 8160-8162, 8170-8180, 8230-8255, 8340-8347, 8560-8562, 8580-8671
		Unspecified cancers <sup>a</sup>	801-802	801-802	8010-8015, 8020-8022, <b>8050</b>
2	SARCOMAS AND OTHER SOFT TISSUE CANCERS	868-871, 880-892, 899, 904, <b>905</b> , <b>912-934</b> , 937, 949, 950, 954-958	868-871, 880-892, 899, 904, 912, 913, 915-925, 937, 949, 950, 954-958	8680-8713, 8800-8921, 8990-8991, 9040-9044, 9120-9125, 9130-9136, <b>9141</b> -9252, 9370-9373, 9540-9582	
3	MESOTHELIOMA		<b>905*</b>	9050-9055	
4	HAEMATOPOIETIC AND LYMPHATIC TISSUE CANCER	Leukaemia		<b>980-994</b> , 995, <b>996</b> , <b>998*</b>	Myeloid leukaemia 9840, 9861-9931, 9945-9946, 9950, 9961-9964, 9980-9987*
		Lymphoma	959- <b>974</b>	<b>959-972*</b>	B-cell neoplasms 9670-9699, 9728, <b>9731-9734</b> , <b>9761-9767</b> , <b>9769</b> , <b>9823-9826</b> , <b>9833</b> , <b>9836</b> , <b>9940*</b>
		T-cell and NK-cell neoplasms			<b>9700-9719</b> , <b>9729</b> , <b>9768</b> , <b>9827-9831</b> , <b>9834</b> , <b>9837</b> , <b>9948*</b>
		Hodgkin lymphoma			<b>9650-9667*</b>
		Mast cell tumours			<b>9740-9742*</b>
		Neoplasms of histiocytes and accessory lymphoid cells			<b>9750-9758*</b>
		Unspecified cancers <sup>b</sup>			<b>9590-9591</b> , <b>9596</b> , <b>9727</b> , <b>9760</b> , <b>9800-9801</b> , <b>9805</b> , <b>9820</b> , <b>9832</b> , <b>9835</b> , <b>9860</b> , <b>9960</b> , <b>9970</b> , <b>9975</b> , <b>9989*</b>
5	KAPOSI SARCOMA		<b>914*</b>	9140*	
6	OTHER SPECIFIED CANCERS	872-879, 893, 895-898, 900-903, 906-911, 935, 936, 938-948, 952, 953	872-879, 893, 895-898, 900-903, 906-911, <b>926-936</b> , 938-953, <b>973-975</b> , <b>976</b>	8720-8790, 8930-8936, 8950-8983, 9000-9030, 9060-9110, 9260-9365, 9380-9539	
7	UNSPECIFIED CANCERS <sup>c</sup>	800	800, <b>997</b>	8000-8005	

a. Unspecified carcinomas should not be considered different from the previous groups (since ICD-O-3 introduction).  
b. Unspecified haematological cancers should not be considered different from other specified tumours of the haematopoietic and lymphatic tissues (since IARC 2004 introduction).  
c. Unspecified cancers should not be considered different from other types of cancer previously presented in the table (since ICD-O-3 introduction).  
\* Systemic cancers with possible location in different organs: cancers should be counted only once in each patient (for mesothelioma only in ICD-O-3).

**Tabella 2.** Morfologie che costituiscono un unico raggruppamento istologico secondo le regole di classificazione *International Classification of Diseases for Oncology* 2<sup>a</sup> edizione (WHO 1990); *International Classification of Diseases for Oncology* 3<sup>a</sup> edizione (WHO 2000), *International rules for multiple primary cancers* (IARC 2004). L'ordinamento dei gruppi è differente nelle diverse citazioni; quello presentato è funzionale al quadro sinottico. In grassetto sono evidenziati i codici che nella regola successiva sono stati in tutto o in parte ricollocati in altri gruppi. L'evidenziazione è presente sia nella regola precedente sia in quella successiva.

**Table 2.** Morphologies constituting a single histological group, based on the *International Classification of Diseases for Oncology* 2<sup>nd</sup> Edition (WHO, 1990), the *International Classification of Diseases for Oncology* 3<sup>rd</sup> Edition (WHO, 2000), and the *International rules for multiple primary cancers* (IARC, 2004). Group order is different in each classification system. Codes which were partly or fully moved to other groups in the subsequently established rule are in bold, both in the preceding and in the subsequent rule.

Inoltre le regole IARC-ENCR si sono evolute nel tempo parallelamente allo sviluppo della classificazione ICD-O, sulla quale si basano la prima e la seconda versione,<sup>6</sup> e infine la terza, e su quest'ultima con due successivi aggiornamenti nel 2007<sup>7</sup> e nel 2004.<sup>8</sup>

Nell'ultima edizione della pubblicazione più importante che raccoglie dati sull'incidenza dei tumori ("Cancer Incidence in Five Continents")<sup>11</sup> risulta che tra i 225 registri tumori inclusi il 95% esplicita le regole utilizzate per i tumori multipli; di questi l'80% dichiara di adottare regole IARC-ENCR, il restante 20% dichiara di adottare regole diverse, in parte del programma "Surveillance Epidemiology and End Results" (SEER),<sup>12</sup> in parte combinazioni di sistemi diversi, in parte solo regole locali o non specificate.

Fra quelli che usano le regole IARC, il 3% utilizza quelle basate sull'ICD-O-1, il 26% sull'ICD-O-2,<sup>6</sup> il 21% su ICD-O-2 e ICD-O-3, il 13% sull'ICD-O-3 del 2007<sup>7</sup> e il 18% sull'ICD-O-3 del 2004.<sup>8</sup> L'effetto dell'utilizzo di versioni differenti dell'ICD-O nel definire diverse sedi e morfologie, principio basilare sempre mantenuto, è schematizzato nelle tabelle 1 e 2.

Per quanto riguarda le regole adottate dai registri statunitensi del programma SEER, queste si differenziano dalle precedenti per alcuni aspetti, quali il considerare l'intervallo temporale fra tumori successivi, considerare indipendenti gli organi pari, e prevedere la possibilità di più tumori nell'ambito della stessa sede topografica (per esempio, colon o cute) anche indipendentemente dalle differenze nella morfologia. Questo influenza il numero di MP soprattutto per alcune sedi tumorali. È stato documentato che utilizzare le regole SEER rispetto a quelle IARC-IACR determina un aumento del 5,7% dei tassi standardizzati per età dell'incidenza del tumore della mammella femminile, di circa il 5% per il colon sia negli uomini sia nelle donne, del 4-5% per il melanoma, di circa il 2% per rene, testicolo e polmone. Questa classificazione determina anche un effetto complessivo sull'incidenza per il totale dei tumori che risulta incrementa di circa l'1%.<sup>13</sup> Come accade per le regole IARC-IACR-ENCR, anche quelle SEER sono oggetto di frequenti aggiornamenti successivi.<sup>14</sup> Dal 2007 sono state prodotte regole specifiche per sede tumorale (tumori di polmone, mammella, colon, melanoma della cute, testa e collo, rene, pelvi renale/uretere/vescica, e tumori benigni e maligni dell'encefalo) e anche regole, sia generali sia specifiche, per le altre sedi, oltre a regole relative alle istologie con raggruppamenti morfologici che differenziano fra tipologie non specificate (NAS), specificate, tipi, sottotipi e forme miste. La necessità di rendere maggiormente comparabili le casistiche prodotte secondo le regole IARC da quelle che si avvalgono delle regole SEER è esplicitata nelle raccomandazioni IARC del 2004, nella quali è suggerita la registrazione di due tumori di differente lateralità ma stessa morfologia in alcuni organi pari, così come due o più tumori insorgenti

rules based on ICD-O-1, 26% used rules based on ICD-O-2,<sup>6</sup> 21% used rules based on ICD-O-2 and ICD-O-3, 13% used rules based on the 2000 version of ICD-O-3,<sup>7</sup> and 18% on the 2004 version of ICD-O-3.<sup>8</sup>

*The effect of using different ICD-O versions in cancer site and morphology definitions is presented in tables 1 and 2.*

*The rules adopted by US cancer registries in the SEER programme differ from the previous ones in some respects: considering the interval time between subsequent cancers, considering independent pair organs, allowing MPs in the same site (for example colon, skin) independently from the morphology. This may influence MP incidence. Using SEER rules instead of IARC-IACR rules causes a 5.7% increase in the age-standardized incidence rates of female breast cancer, a 5% increase for colon cancer among both men and women, a 4-5% increase for melanoma, a 2% increase for kidney, testis, and lung cancers. This classification also determines an overall effect for the all cancer incidence, which is about 1% higher.<sup>13</sup> SEER rules are frequently updated.<sup>14</sup> Since 2007, specific rules for lung, breast, colon, melanoma of the skin, head and neck, kidney, renal pelvis/ureter/bladder, and benign and malignant brain cancer are available, as well as general and specific rules for other sites and rules relating to specified and unspecified morphologies.*

*The problem of comparability among data produced by cancer registries (i.e., SEER vs. IARC-IACR) is addressed by the IARC 2004 recommendations: IARC suggests registration (but not inclusion among incident cases) of two cancers occurring in paired organs with the same morphology, as well as of two or more cancers in different subsites of the colon.<sup>8</sup>*

*Italian cancer registries follow the IARC-ENCR rules; AIRTUM promotes the application of the most recent rules, which to date are the ones published in 2004.*

*In Italy, the AIRTUM Cancer Registration Handbook<sup>15</sup> has focused on a strategy to improve MP management, taking into account the frequent changes in classifications and rules: it calls for registration even of tumours not included among incident cases, and subsequent case selection before publication.*

*The classification system used influences MP definition and, consequently, MP frequency. AIRTUM suggests to separate data collection – which should be as extensive as possible – and data selection – which needs to be formalized.*

in diverse sottosezioni del colon, escludendoli dall'incidenza.<sup>8</sup> I Registri tumori italiani utilizzano, e hanno utilizzato in passato, le regole IARC-ENCR nelle varie declinazioni che si sono succedute nel tempo; d'altro canto AIRTUM ha sempre promosso l'applicazione delle regole più recenti, al momento rappresentate dalle regole IARC 2004.

A livello nazionale, il *Manuale di tecniche di registrazione* dell'AIRTUM<sup>15</sup> ha messo a fuoco una strategia per migliorare la gestione dei tumori multipli, soluzione che tiene conto dei frequenti mutamenti di classificazioni e regole: registrazione estesa anche a quei tumori che in applicazione delle regole in corso non entrano in incidenza, incluse neoplasie non invasive e successiva selezione della casistica in fase di pubblicazione.

E' evidente che la scelta di una classificazione è determinante nella definizione e quindi nella frequenza dei MP. L'indicazione di AIRTUM a mantenere separata la fase della raccolta dei dati, che deve essere estensiva, da quella (formalizzata) dell'inclusione dei tumori sembra la più adeguata per permettere di accogliere i continui miglioramenti classificativi garantendo la comparabilità nel tempo.

## BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. <http://apps.who.int/bookorders/WHP/home1.jsp?sesslan=1>
2. Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG (eds). *Cancer Registration: Principles and Methods*. IARC Scientific Publications n.95. Lyon, IARC, 1991.
3. World Health Organization. *WHO Handbook for Standardized Cancer Registries*. Geneva, WHO, 1976.
4. Berg JW. Morphologic classification of human cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr (eds). *Cancer Epidemiology and Prevention*. Philadelphia, Saunders, 1982; pp.74-9.
5. Berg JW. Morphologic classification of human cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr (eds). *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2<sup>nd</sup> edition. Chapter 3, Section 1: Basic Concepts. Oxford, New York, Oxford University Press, 1996; pp. 28-44.
6. Percy C, Van Holten V, Muir C (eds). *International Classification of Diseases for Oncology*. 2<sup>nd</sup> Edition. Geneva, WHO, 1990.
7. Fritz A, Jack A, Parkin DM et al (eds). *International Classification of Diseases for Oncology*. 3<sup>rd</sup> Edition. Geneva, WHO, 2000.
8. International Agency for Research on Cancer. *International rules for multiple primary cancers (ICD-O Third Edition)*. Internal report No. 2004/02. Lyon, IARC, 2004. Available at: [http://www.iacr.com/fr/Mprules\\_july2004.pdf](http://www.iacr.com/fr/Mprules_july2004.pdf)
9. International Agency for Research on Cancer; World Health Organization. *Updates to the International Classification of Diseases for Oncology, third edition (ICD-O-3)*. IARC/WHO 2011. Available at: <http://www.who.int/classifications/icd/updates/ICDO3Updates2011.pdf>
10. Crocetti E, Buiatti E. Re: multiple neoplasias: an oncologic reality. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(21):1634-6.
11. Curado MP, Edwards B, Shin HR et al. (eds). *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX*. IARC Scientific Publication No. 160. Lyon, IARC, 2007.
12. <http://seer.cancer.gov/tools/mprules/>
13. Parkin DM, Plummer M. Comparability and quality of data. In: Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB (eds). *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VIII*. IARC Scientific Publication No. 155; pp. 57-74. Lyon, IARC, 2002.
14. <http://seer.cancer.gov/tools/mprules/revisions.html>
15. Ferretti S, Giacomini A; Gruppo di lavoro AIRTUM. *Manuale di tecniche di registrazione dei tumori*. Milano, Inferenze Editore, 2008.