

OBJECTIVES

This collaborative study, based on data collected by the network of Italian Cancer Registries (AIRTUM), describes the burden of rare cancers in Italy. Estimated number of new rare cancer cases yearly diagnosed (incidence), proportion of patients alive after diagnosis (survival), and estimated number of people still alive after a new cancer diagnosis (prevalence) are provided for about 200 different cancer entities.

MATERIALS AND METHODS

Data herein presented were provided by AIRTUM population-based cancer registries (CRs), covering nowadays 52% of the Italian population. This monograph uses the AIRTUM database (January 2015), which includes all malignant cancer cases diagnosed between 1976 and 2010. All cases are coded according to the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O-3). Data underwent standard quality checks (described in the AIRTUM data management protocol) and were checked against rare-cancer specific quality indicators proposed and published by RARECARE and HAEMACARE (www.rarecarenet.eu; www.haemacare.eu). The definition and list of rare cancers proposed by the RARECAREnet "Information Network on Rare Cancers" project were adopted: rare cancers are entities (defined as a combination of topographical and morphological codes of the ICD-O-3) having an incidence rate of less than 6 per 100,000 per year in the European population.

This monograph presents 198 rare cancers grouped in 14 major groups.

Crude incidence rates were estimated as the number of all new cancers occurring in 2000-2010 divided by the overall population at risk, for males and females (also for gender-specific tumours). The proportion of rare cancers out of the total cancers (rare and common) by site was also calculated. Incidence rates by sex and age are reported. The expected number of new cases in 2015 in Italy was estimated assuming the incidence in Italy to be the same as in the AIRTUM area.

One- and 5-year relative survival estimates of cases aged 0-99 years diagnosed between 2000 and 2008 in the AIRTUM database, and followed up to 31 December 2009, were calculated using complete cohort survival analysis.

To estimate the observed prevalence in Italy, incidence and fol-

OBIETTIVI

Questo studio collaborativo, basato sui dati raccolti dalla rete dei registri tumori italiani (AIRTUM, www.registri-tumori.it), descrive l'impatto dei tumori rari in Italia. Per circa 200 diversi tumori rari sono state calcolate: incidenza, sopravvivenza a 1 e 5 anni e prevalenza.

MATERIALI E METODI

I dati presentati sono stati forniti dai Registri tumori di popolazione AIRTUM, che coprono oggi il 52% della popolazione italiana. Nella presente monografia sono stati analizzati i dati della Banca Dati AIRTUM (aggiornamento: gennaio 2015), che include tutti i casi di tumore maligno diagnosticati tra il 1976 e il 2010. Tutti i casi sono codificati secondo la International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O-3) e sono stati sottoposti a controlli standard di qualità (descritti nel protocollo di gestione della Banca Dati AIRTUM) e a controlli specifici per i tumori rari proposti e pubblicati nell'ambito dei progetti RARECARE e HAEMACARE (www.rarecarenet.eu, www.haemacare.eu).

La definizione e l'elenco di tumori rari sono quelli proposti dal progetto RARECAREnet, Information Network on Rare Cancers: i tumori rari sono entità (definite come combinazioni di codici topografici e morfologici della ICD-O-3) con un tasso di incidenza inferiore a 6 per 100.000 per anno nella popolazione europea. In questa monografia sono stati analizzati tutti i 198 tumori rari identificati da RARECAREnet, classificati in 14 grandi gruppi. Sono stati calcolati i tassi grezzi di incidenza come numero di tutti i nuovi casi di tumore che si sono verificati nel periodo 2000-2010 divisi per la relativa popolazione a rischio, per maschi e femmine insieme (anche nel caso di tumori specifici per sesso). È presentata anche la percentuale di tumori rari sul totale di tumori (rari e frequenti) per ogni sede, oltre ai tassi specifici per sesso ed età. È stato stimato il numero atteso di nuovi casi diagnosticati nel 2015 in Italia, assumendo che l'incidenza nazionale sia uguale a quella osservata nelle aree coperte dai registri AIRTUM.

È stata calcolata la sopravvivenza relativa (SR) a 1 e 5 anni dalla diagnosi per casi di età compresa fra 0 e 99 anni diagnosticati nel periodo 2000-2008, con follow-up aggiornato al 31 dicembre 2009, usando l'analisi di sopravvivenza completa.

Per stimare la prevalenza osservata in Italia sono stati selezionati i casi raccolti da 11 registri nel periodo 1992-2006 considerando

low-up data from 11 CRs for the period 1992-2006 were used, with a prevalence index date of 1 January 2007. Observed prevalence in the general population was disentangled by time prior to the reference date (≤ 2 years, 2-5 years, ≤ 15 years). To calculate the complete prevalence proportion at 1 January 2007 in Italy, the 15-year observed prevalence was corrected by the completeness index, in order to account for those cancer survivors diagnosed before the cancer registry activity started. The completeness index by cancer and age was obtained by means of statistical regression models, using incidence and survival data available in the European RARECAREnet data.

RESULTS

In total, 339,403 tumours were included in the incidence analysis. The annual incidence rate (IR) of all 198 rare cancers in the period 2000-2010 was 147 per 100,000 per year, corresponding to about 89,000 new diagnoses in Italy each year, accounting for 25% of all cancer.

Five cancers, rare at European level, were not rare in Italy because their IR was higher than 6 per 100,000; these tumours were: diffuse large B-cell lymphoma and squamous cell carcinoma of larynx (whose IRs in Italy were 7 per 100,000), multiple myeloma (IR: 8 per 100,000), hepatocellular carcinoma (IR: 9 per 100,000) and carcinoma of thyroid gland (IR: 14 per 100,000).

Among the remaining 193 rare cancers, more than two thirds (No. 139) had an annual IR < 0.5 per 100,000, accounting for about 7,100 new cancer cases; for 25 cancer types, the IR ranged between 0.5 and 1 per 100,000, accounting for about 10,000 new diagnoses; while for 29 cancer types the IR was between 1 and 6 per 100,000, accounting for about 41,000 new cancer cases.

Among all rare cancers diagnosed in Italy, 7% were rare haematological diseases (IR: 41 per 100,000), 18% were solid rare cancers. Among the latter, the rare epithelial tumours of the digestive system were the most common (23%, IR: 26 per 100,000), followed by epithelial tumours of head and neck (17%, IR: 19) and rare cancers of the female genital system (17%, IR: 17), endocrine tumours (13% including thyroid carcinomas and less than 1% with an IR of 0.4 excluding thyroid carcinomas), sarcomas (8%, IR: 9 per 100,000), central nervous system tumours and rare epithelial tumours of the thoracic cavity (5% with an IR equal to 6 and 5 per 100,000, respectively).

The remaining (rare male genital tumours, IR: 4 per 100,000; tumours of eye, IR: 0.7 per 100,000; neuroendocrine tumours, IR: 4 per 100,000; embryonal tumours, IR: 0.4 per 100,000; rare skin tumours and malignant melanoma of mucosae, IR: 0.8 per 100,000) each constituted $< 4\%$ of all solid rare cancers.

Patients with rare cancers were on average younger than those with common cancers. Essentially, all childhood cancers were rare, while after age 40 years, the common cancers (breast, prostate, colon, rectum, and lung) became increasingly more frequent.

For 254,821 rare cancers diagnosed in 2000-2008, 5-year RS was on average 55%, lower than the corresponding figures for

come data di riferimento il 1 gennaio 2007. La prevalenza osservata nella popolazione generale è stata stratificata per durata (≤ 2 anni, 2-5 anni, ≤ 15 anni dalla diagnosi). Per calcolare la prevalenza completa al 1 gennaio 2007, la prevalenza di durata limitata a 15 anni dalla diagnosi è stata corretta utilizzando un indice di completezza che tiene conto dei soggetti che hanno affrontato la diagnosi prima dell'inizio dell'attività dei registri tumori. L'indice di completezza è stato ottenuto mediante modelli di regressione statistici applicati ai dati europei di incidenza e sopravvivenza del progetto RARECAREnet.

RISULTATI

In totale, sono stati inclusi nell'analisi di incidenza 339.403 casi. Il tasso annuale di incidenza (TI) per tutti i 198 tumori rari, analizzati insieme come un unico gruppo, nel periodo 2000-2010 è risultato pari a 147 per 100.000, corrispondente a circa 89.000 nuove diagnosi in Italia ogni anno, che rappresentano il 25% di tutti i tumori.

Cinque tumori, rari a livello europeo, non sono risultati rari in Italia, perché il loro TI era superiore a 6 per 100.000: il linfoma diffuso a grandi cellule B e il carcinoma a cellule squamose della laringe (il cui TI in Italia era pari a 7 per 100.000), il mieloma multiplo (TI: 8 per 100.000), il carcinoma epatocellulare (TI: 9 per 100.000) e il carcinoma della tiroide (TI: 14 per 100.000). Tra i restanti 193 tumori rari, più di due terzi (n. 139) avevano un TI annuo inferiore a 0,5 per 100.000, corrispondente a circa 7.100 nuovi casi; 25 entità avevano un TI tra 0,5 e 1 per 100.000, rappresentando circa 10.000 nuove diagnosi; mentre per 29 entità il TI è risultato compreso tra 1 e 6 per 100.000, circa 41.000 nuovi casi.

Il 7% di tutti i tumori rari diagnosticati in Italia è costituito da tumori ematologici rari (TI: 41 per 100.000) e il 18% da tumori solidi rari. Tra questi ultimi, i tumori rari epiteliali dell'apparato digerente sono i più frequenti (23%, TI: 26 per 100.000), seguiti dai tumori epiteliali del distretto testa e collo (17%, TI: 19), dai tumori rari dell'apparato genitale femminile (17%, TI: 17), dai tumori endocrini (13% includendo i carcinomi della tiroide, meno dell'1% con TI pari a 0,4 escludendo i carcinomi della tiroide), dai sarcomi (8%, TI: 9 per 100.000), dai tumori del sistema nervoso centrale e dai tumori epiteliali toracici rari (5% con una TI uguale a 6 e 5 per 100.000, rispettivamente).

I restanti tumori rari (i tumori rari genitali maschili, TI: 4 su 100.000; i tumori dell'occhio, TI: 0,7 per 100.000; i tumori neuroendocrini, TI: 4 per 100.000; i tumori embrionali, TI: 0,4 per 100.000; i tumori rari cutanei e il melanoma maligno delle mucose, TI: 0,8 per 100.000) rappresentavano complessivamente meno del 4% di tutti i tumori solidi rari.

I pazienti con un tumore raro sono in media più giovani di quelli con un tumore frequente. In generale, tutti i tumori infantili sono rari, mentre dopo i 40 anni, i tumori di mammella, prostata, colon retto e polmone diventano sempre più frequenti.

Sulla base di quanto osservato nell'analisi di sopravvivenza, basata su 254.821 casi di tumore raro diagnosticati nel periodo 2000-2008, con ultimo aggiornamento dello stato in vita al 31 dicembre 2009, la SR a 5 anni dalla diagnosi è in media del 55%, più bassa rispetto alla sopravvivenza dei pazienti con tumori frequenti

patients with common cancers (68%). RS was lower for rare cancers than for common cancers at 1 year and continued to diverge up to 3 years, while the gap remained constant from 3 to 5 years after diagnosis. For rare and common cancers, survival decreased with increasing age. Five-year RS was similar and high for both rare and common cancers up to 54 years; it decreased with age, especially after 54 years, with the elderly (75+ years) having a 37% and 20% lower survival than those aged 55-64 years for rare and common cancers, respectively. We estimated that about 900,000 people were alive in Italy with a previous diagnosis of a rare cancer in 2010 (prevalence). The highest prevalence was observed for rare haematological diseases (278 per 100,000) and rare tumours of the female genital system (265 per 100,000).

Very low prevalence (<10 per 100,000) was observed for rare epithelial skin cancers, for rare epithelial tumours of the digestive system and rare epithelial tumours of the thoracic cavity.

COMMENTS

One in four cancers cases diagnosed in Italy is a rare cancer, in agreement with estimates of 24% calculated in Europe overall. In Italy, the group of all rare cancers combined, include 5 cancer types with an IR>6 per 100,000 in Italy, in particular thyroid cancer (IR: 14 per 100,000). The exclusion of thyroid carcinoma from rare cancers reduces the proportion of them in Italy in 2010 to 22%. Differences in incidence across population can be due to the different distribution of risk factors (whether environmental, lifestyle, occupational, or genetic), heterogeneous diagnostic intensity activity, as well as different diagnostic capacity; moreover heterogeneity in accuracy of registration may determine some minor differences in the account of rare cancers.

Rare cancers had worse prognosis than common cancers at 1, 3, and 5 years from diagnosis. Differences between rare and common cancers were small 1 year after diagnosis, but survival for rare cancers declined more markedly thereafter, consistent with the idea that treatments for rare cancers are less effective than those for common cancers. However, differences in stage at diagnosis could not be excluded, as 1- and 3-year RS for rare cancers was lower than the corresponding figures for common cancers. Moreover, rare cancers include many cancer entities with a bad prognosis (5-year RS <50%): cancer of head and neck, oesophagus, small intestine, ovary, brain, biliary tract, liver, pleura, multiple myeloma, acute myeloid and lymphatic leukaemia; in contrast, most common cancer cases are breast, prostate, and colorectal cancers, which have a good prognosis.

The high prevalence observed for rare haematological diseases and rare tumours of the female genital system is due to their high incidence (the majority of haematological diseases are rare and gynaecolog-

(68%). La SR è inferiore per i tumori rari rispetto ai frequenti dopo 1 anno dalla diagnosi e continuava a divergere fino a 3 anni, il divario è costante da 3 a 5 anni. Per i tumori rari e frequenti, la sopravvivenza diminuisce con l'aumentare dell'età. La SR a 5 anni è simile, ed elevata, per i tumori rari e frequenti fino a 54 anni; diminuisce con l'età, soprattutto dopo i 54 anni, tra gli anziani (75+ anni), che presentano una SR del 37% inferiore rispetto alle persone di età compresa tra 55-64 anni.

Si è stimato che circa 900.000 persone fossero vive in Italia nel 2010 dopo una diagnosi di un tumore raro (prevalenza). La prevalenza più elevata è stata osservata per i tumori rari ematologici (278 per 100.000) e per i tumori rari del sistema genitale femminile (265 per 100.000). La prevalenza dei tumori rari cutanei, dei tumori epiteliali rari del tratto digerente e dei tumori epiteliali rari della cavità toracica è risultata molto bassa (<10 per 100.000).

DISCUSSIONE

Ogni quattro tumori diagnosticati in Italia uno è raro; questa proporzione è sovrapponibile a quella osservata in Europa (24%; www.rarecarenet.eu). In Italia l'insieme dei tumori rari comprende anche cinque patologie il cui tasso di incidenza è superiore a 6 per 100.000, con valori particolarmente elevati



ical cancers added up to fairly high incidence rates) and relatively good prognosis.

The low prevalence of rare epithelial tumours of the digestive system was due to the low survival rates of the majority of tumours included in this group (oesophagus, stomach, small intestine, pancreas, and liver), regardless of the high incidence rate of rare epithelial cancers of these sites.

This AIRTUM study confirms that rare cancers are a major public health problem in Italy and provides quantitative estimations, for the first time in Italy, to a problem long known to exist.

This monograph provides detailed epidemiologic indicators for almost 200 rare cancers, the majority of which (72%) are very rare (IR<0.5 per 100,000). These data are of major interest for different stakeholders. Health care planners can find useful information herein to properly plan and think of how to reorganise health care services.

Researchers now have numbers to design clinical trials considering alternative study designs and statistical approaches. Population-based cancer registries with good quality data are the best source of information to describe the rare cancer burden in a population.

Keywords: rare cancers, incidence, survival, prevalence, cancer registries, Italy

per il carcinoma della tiroide (TI: 14 per 100.000). Se escludiamo il carcinoma della tiroide dall'insieme dei tumori rari, la proporzione di questi ultimi sul totale dei tumori si riduce al 22%. Le differenze di incidenza dei tumori rari in popolazioni diverse può essere dovuta alla diversa distribuzione dei fattori di rischio (ambientali, stili di vita, professionali e genetici), alla diversa intensità delle attività diagnostiche, nonché alle differenti capacità diagnostiche; inoltre, anche l'eterogeneità nella precisione della registrazione può contribuire a determinare qualche differenza nel conteggio dei tumori rari.

La sopravvivenza dopo 1, 3 e 5 anni dalla diagnosi è risultata inferiore per i tumori rari rispetto a quelli frequenti. Le differenze tra tumori rari e frequenti un anno dopo la diagnosi sono limitate, per poi amplificarsi, coerentemente con l'idea che i trattamenti per i tumori rari possano essere meno efficaci di quelli disponibili per i tumori frequenti. Tuttavia, non possono essere escluse differenze nella distribuzione per stadio alla diagnosi, essendo la sopravvivenza a 1 e 3 anni per tumori rari inferiore rispetto a quella osservata per i tumori frequenti. Inoltre, è necessario considerare che i tumori rari includono molti tumori con una cattiva prognosi (sopravvivenza relativa a 5 anni inferiore al 50%), quali i tumori del distretto testa e collo, dell'esofago, dell'intestino tenue, dell'ovaio, del sistema nervoso centrale, delle vie biliari, del fegato, della pleura, il mieloma multiplo, la leucemia mieloide acuta, la leucemia linfatica acuta; al contrario, tra i tumori più frequenti vi sono sedi tumorali, quali la mammella femminile, la prostata e il colon retto, caratterizzate da una buona prognosi.

L'alta prevalenza osservata per le malattie ematologiche rare e per i tumori rari ginecologici è dovuta all'elevata incidenza (la maggior parte delle malattie ematologiche sono rare e i tumori ginecologici hanno complessivamente tassi di incidenza abbastanza elevati) e alla loro buona prognosi.

La bassa prevalenza dei tumori epiteliali rari del tratto digerente è dovuta alla bassa sopravvivenza osservata per la maggior parte dei tumori delle sedi tumorali incluse in questo gruppo (esofago, stomaco, intestino tenue, pancreas e fegato), indipendentemente dal loro tasso di incidenza che, per alcune sedi, risultava comunque elevato.

Questo studio AIRTUM ha confermato che i tumori rari sono un rilevante problema di sanità pubblica in Italia, fornendo, per la prima volta a livello nazionale, stime quantitative di un fenomeno già noto da tempo. Questa monografia fornisce indicatori epidemiologici dettagliati per circa 200 tumori rari, la maggior parte dei quali (72%) risultano estremamente rari (TI<0,5 per 100.000). Questi dati possono essere rilevanti per diversi portatori di interesse. Politici e operatori sanitari possono trovare qui informazioni utili per pianificare e pensare a come riorganizzare i servizi di assistenza sanitaria per i tumori rari in Italia. I ricercatori hanno a disposizione i numeri per disegnare sperimentazioni cliniche, considerando anche disegni di studio alternativi e approcci statistici innovativi.

I registri tumori di popolazione con dati di buona qualità sono una delle principali fonti informative per descrivere l'impatto dei tumori rari in tutta la popolazione italiana.

Parole chiave: tumori rari, incidenza, sopravvivenza, prevalenza, registri tumori, Italia