

DATI AIRTUM E AIEOP:  
PREVALENZA, TUMORI RARI,  
STIMA DEI CASI ATTESI IN ITALIA

AIRTUM AND AIEOP DATA:  
PREVALENCE, RARE TUMOURS, CASES  
EXPECTED IN THE WHOLE COUNTRY

## SEZIONE 2

eio

## Capitolo 2.1

# Prevalenza: persone che vivono dopo un tumore in età pediatrica

## Prevalence: people living after paediatric cancer

Negli ultimi 15 anni, il miglioramento dell'efficacia dei trattamenti per i tumori nei bambini ha portato a un aumento della sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi di oltre 10 punti percentuali (vd. schede pp. 31-163 e capitolo «Sopravvivenza», pp. 185-190), con un conseguente aumento del numero di pazienti vivi anche diversi anni dopo la diagnosi, molti dei quali sono ora adulti. La stima della quota di popolazione vivente dopo una malattia tumorale permette di quantificare la domanda complessiva di assistenza sanitaria; domanda che cambia sensibilmente al variare del tempo intercorso dalla diagnosi e a seconda delle varie ed eterogenee malattie neoplastiche.<sup>1</sup> I sopravvissuti a tumore in età pediatrica sono un caso particolare, in quanto, avendo tutta la vita davanti a loro, hanno anche un maggior rischio cumulativo di sviluppare patologie legate ai trattamenti antitumorali.

Nel presente capitolo sono state stimate le proporzioni di persone viventi dopo aver avuto una diagnosi di tumore nei primi 14 anni di vita, calcolate utilizzando i dati del registro tumori infantili del Piemonte che copre tutta la Regione dal 1976.<sup>2</sup> Questo registro è l'unico in Italia a coprire un periodo di osservazione di oltre 30 anni e include circa il 7% della popolazione infantile italiana. Le stime ottenute partendo dalle osservazioni del Piemonte sono ritenute rappresentative, almeno in prima approssimazione, dell'intera popolazione italiana. Sono stati considerati i casi incidenti del periodo 1976-2008 per i bambini di età 0-14 anni alla diagnosi di tumore con follow-up completo fino al 1° gennaio 2009.

Le stime si riferiscono esclusivamente alla prevalenza a durata limitata, osservata fino a 33 anni di età nel 2009 (massima età osservabile). Questa prevalenza è stata calcolata per quinquenni di età alla data di riferimento (1° gennaio 2009), per età all'insorgenza del tumore e per tempo dalla diagnosi.

Al 1° gennaio 2009, circa 1.200 giovani per milione (1,2‰) di residenti in Piemonte sotto i 34 anni hanno avuto in passato una diagnosi di tumore (tabella 1). La prevalenza è di circa 1.700 per milione (1,7 ‰) tra i ragazzi piemontesi di 10-19 anni, di 1.290 per milione (1,3 ‰) nella classe d'età

*In the last 15 years, progress in treating childhood cancer has led to an over 10% increase in survival five years after diagnosis (see fact sheets, pp. 31-163 and «Survival», pp. 185-190), resulting in an increase in the number of patients alive many years after diagnosis; today, many of these patients have reached adulthood. Estimation of the proportion of the population alive after a neoplastic disease makes it possible to quantify the overall demand for cancer care. The demand varies considerably depending on time elapsed from diagnosis and type of disease.<sup>1</sup> Since patients who survived a childhood cancer have all their life ahead of them, they have a higher cumulative risk of treatment-related complications.*

*This chapter presents the estimated proportions of people living after having been diagnosed with cancer within the first 14 years of their life. Estimates were computed using data from the Piemonte childhood cancer registry, which has covered the whole Region of Piedmont since 1976.<sup>2</sup> The Piedmont registry is the only one in Italy to cover an observational period of over 30 years; it includes approximately 7% of the Italian paediatric population. Estimates obtained from analysis of the Piedmont data can be considered representative, as a first approximation, of the Italian population. The computation included incident cases registered during the 1976-2008 period, aged 0-14 years at cancer diagnosis, with a complete follow-up as of January 1<sup>st</sup>, 2009.*

*The estimates exclusively concern limited duration prevalence, observed up to 33 years of age as of 2009 (maximum observable age). This prevalence was computed by five-year age groups on the reference date (January 1<sup>st</sup>, 2009), age at cancer occurrence, and time elapsed since diagnosis.*

*As of January 1<sup>st</sup>, 2009, about 1,200 per million (1.2‰) Piedmont residents under the age of 34 years were living after a childhood cancer diagnosis (table 1). Prevalence among children and adolescents living in Piedmont was about 1,700 per million (1.7‰) in the 10-19 years age group, it was 1,290 per million (1.3‰) in the 20-24 years age group, it was 1,068 per million (1.1‰) in the 25-29 years age group and it was 849 per million (0.8‰) in the 30-33 years age group. Sixty-*

20-24 anni, di 1.068 per milione (1,1 ‰) nella classe 25-29 anni e di 849 per milione (0,8 ‰) nella classe 30-33 anni. Il 68% dei casi prevalenti tra 10 e 14 anni di età e l'80% di quelli tra 15 e 19 anni hanno avuto una diagnosi di tumore da oltre 5 anni. Le analisi di sopravvivenza mostrano, inoltre, che per questi pazienti la sopravvivenza osservata a 15 anni dalla diagnosi è di poco inferiore a quella osservata a breve termine. Questo indica che i bambini vivi a oltre 5 anni dalla diagnosi hanno un'aspettativa di vita sul medio termine simile a quella dei loro coetanei che non hanno avuto un tumore. La tabella 2 mostra la proporzione di prevalenti per età e sede. La loro distribuzione rispetto al totale è in linea con quella dei casi incidenti con alcune eccezioni. Grazie a una sopravvivenza a 10 anni dell'80%, le leucemie rappresentano il 38% dei casi prevalenti, a fronte di una quota del 32% di casi incidenti nel periodo 1976-2008. Al contrario, i tumori del sistema nervoso centrale (sopravvivenza a 10 anni del 50%) sono solo l'11% dei tumori diagnosticati in passato rispetto al totale dei prevalenti, a fronte di una quota di casi incidenti del 24%.

In mancanza di un registro tumori infantili nazionale e dell'attivazione relativamente recente dei registri tumori di popolazione (vd. «Materiali e metodi», pp. 14-24), le stime delle persone vive dopo una diagnosi di tumore infantile sono state calcolate attraverso l'assunzione che la proporzione di persone prevalenti in Piemonte sia rappresentativa, almeno approssimativamente, di quella dell'intero Paese. In dettaglio, il numero di casi prevalenti in Italia è stato calcolato moltiplicando le proporzioni sede-, sesso- ed età-specifiche per le corrispondenti popolazioni sesso- ed età-specifiche dei residenti in Italia al 1° gennaio 2009. Tale delicata assunzione è sorretta dal fatto che i determinanti principali della prevalenza in questa popolazione, i tassi di incidenza e le sopravvivenze, mostrano una variabilità abbastanza limitata tra le aree italiane (vd. scheda «Tutti i tumori 0-19», p. 156) e comunque non in grado di modificare in modo sostanziale l'entità delle stime di prevalenza per l'Italia. La figura 1 mostra la stima del numero di persone tra 0 e 33 anni viventi dopo una diagnosi di tumore infantile nel 2009 in Italia. Nel nostro Paese, si stimano circa 25.000 persone (14.036 maschi e 11.203 femmine) fino a 33 anni di età che hanno avuto un tumore infantile tra 0 e 14 anni. Di queste, circa 10.000 persone (38% del totale) hanno avuto una diagnosi di leucemia, 3.600 (14%) di linfomi e 2.700 (11%) di tumori del sistema nervoso centrale (figura 1). Le differenze per genere sono limitate, tranne per i linfomi, i quali risultano due volte più frequenti nei maschi (2.586 maschi prevalenti e 1.017 femmine). La più alta prevalenza di linfomi nei maschi è attribuibile a una maggiore incidenza (vd. figura 1 «Incidenza 0-14 anni», p. 165).

La stima del numero di pazienti vivi dopo una diagnosi di tumore in età pediatrica riportata nel presente Rapporto è perfettamente compatibile con le recenti stime sul numero di giovani italiani fino a 44 anni (circa 200.000, pari allo 0,6% della popolazione nella stessa fascia di età) che hanno avuto una

AGE AT DIAGNOSIS	AGE AT PREVALENCE – JANUARY 1 <sup>ST</sup> , 2009							ALL AGES (0-33)
	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-33	
0-4	475	954	946	697	512	400	314	591
5-9		231	520	427	317	313	241	289
10-14			293	573	461	355	294	286
0-14	475	1 185	1 759	1 697	1 290	1 068	849	1 166

**Tabella 1.** Proporzioni di persone (uomini e donne, per milione di residenti) in vita dopo una diagnosi di tumore a 0-14 anni, per età alla prevalenza e età alla diagnosi. Piemonte, 1 gennaio 2009.

**Table 1.** Proportions of people (Males and females, per million residents) living after a cancer diagnosis at ages 0-14 years, by age at prevalence and age at diagnosis. Piedmont, January 1<sup>st</sup>, 2009.

*eight percent of children between 10 and 14 years old and 80% of teenagers between 15 and 19 years old has had cancer for more than 5 years. Survival analysis also shows that these patients have an observed survival 15 years after diagnosis which is only slightly lower than that observed in the short term. This indicates that children alive 5 years after diagnosis have a life expectancy in the medium term similar to those without cancer.*

*Table 2 shows the proportion of prevalent patients by age and site. The distribution of prevalent cases as compared to the total was in line with that of incident cases, with a few exceptions. Thanks to an 80% 10-year survival, leukaemias represent 38% of prevalent cases, as compared to 32% of incident cases in the 1976-2008 period. Conversely, cancers of the central nervous system (10-year survival of 50%) accounted only for 11% of cancer diagnosed in the past versus the total of prevalent cases, compared to a 24% proportion of incident cases.*

*Due to the absence of a national paediatric cancer registry and relatively recent activation of a population cancer registry (see «Materials and methods», pp. 14-24), these last estimates were*

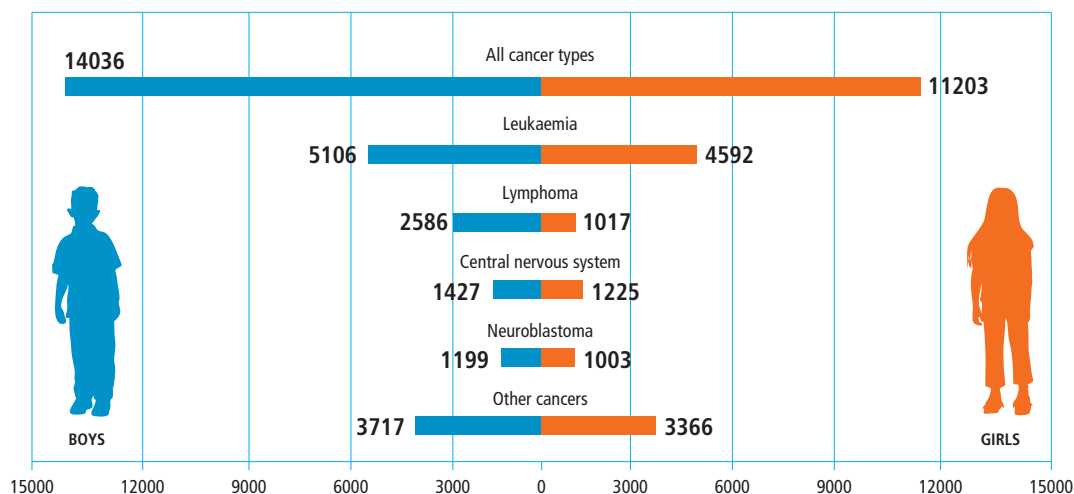
CANCER SITE OR TYPE	AGE AT PREVALENCE – JANUARY 1 <sup>ST</sup> , 2009						
	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-33
Leukaemia	183	466	703	724	431	405	286
Lymphoma	16	75	238	308	248	146	139
Central nervous system	37	113	138	141	186	121	122
Neuroblastoma	115	204	133	86	106	62	37
Retinoblastoma	16	64	72	54	36	25	41
Renal tumour	57	86	144	76	56	96	49
Hepatic tumour	21	21	28	22	5	0	4
Bone tumour	0	5	83	70	75	63	57
Sarcomas	10	75	105	114	61	71	61
Germ cell tumours	16	64	72	43	46	38	29
Other epithelial	0	11	44	59	41	38	25
Other neoplasms*	5	0	0	0	0	4	0

**Tabella 2.** Proporzioni di persone (uomini e donne, per milione di residenti) in vita dopo una diagnosi di tumore a 0-14 anni d'età, per età alla prevalenza e sede o tipo di tumore. \* Piemonte, 1 gennaio 2009. Altre neoplasie. Secondo la classificazione ICCC.<sup>3</sup>

**Table 2.** Proportions of people (males and females, per million residents) living after a cancer diagnosis at ages 0-14 years, by age at prevalence and cancer site or type. \* Piedmont, January 1<sup>st</sup>, 2009. Other neoplasms. According to the International Classification of Childhood Cancer (ICCC).<sup>3</sup>

\*Secondo la Classificazione internazionale dei tumori infantili (ICCC).<sup>3</sup>

\*According to International Classification of Childhood Cancer (ICCC).<sup>3</sup>



**Figura 1.** Numero stimato di persone di età 0-33 anni in vita dopo una diagnosi di tumore all'età di 0-14 anni, per sesso per una scelta di sede o tipologia, secondo la classificazione ICC. Italia – 1 gennaio 2009.

**Figure 1.** Estimated number of people aged 0-33 years living after a cancer diagnosis at ages 0-14 years, by sex for selected cancer sites or types, according to the International Classification of Childhood Cancer (ICCC). Italy – January 1, 2009.

diagnosi di tumore.<sup>4</sup> Questa cifra include sia i lungosopravvissuti a un tumore infantile,<sup>5</sup> sia le persone cui è stato diagnosticato un tumore nelle fasce di età 15-44 anni.<sup>1</sup>

Le proporzioni di persone prevalenti stimate in Piemonte sono molto simili a quelle stimate negli Stati Uniti nell'area coperta dal SEER-9 (tabella 3).<sup>6</sup> Per calcolare la prevalenza a 33 anni dalla diagnosi sono stati utilizzati i dati del Piemonte e del SEER per classi annuali d'età. Le uniche differenze significative sono presenti nei ragazzi di 10-14 anni che mostrano in Italia una prevalenza del 19% più alta rispetto ai bambini statunitensi di pari età (circa 1700 e 1500 per milione rispettivamente), dovuta principalmente a una maggior prevalenza di linfomi e leucemie.

I dati riportati sono relativi alla prevalenza osservata fino a 33 anni di età. Finora non è stato possibile effettuare stime della prevalenza completa, cioè stimare il numero di persone di tutte le età che hanno avuto da bambini una diagnosi di tumore. Recentemente è stato sviluppato un metodo che stima i lungosopravvissuti di tumori infantili diagnosticati

*computed on the assumption that the proportion of prevalent people in Piedmont would be representative, at least approximately, of that of the whole Country. This delicate assumption is supported by the fact that the main determinants of prevalence for this population (see fact sheet «All cancer» 0-19, p. 156), i.e., incidence rates and survivals, show quite limited variability among the Italian areas; nonetheless, they are capable of substantially modifying prevalence estimates in Italy. In detail, the number of prevalent cases in Italy was computed by multiplying the site-, sex-, and age-specific proportions by the corresponding sex- and age-specific populations residing in Italy as of January 1<sup>st</sup>, 2009. Figure 1 shows an estimation of the number of people, aged 0-33 years living after a childhood cancer diagnosis in Italy as of 2009.*

*In Italy, approximately 25,000 people (14,036 men and 11,203 women) aged up to 33 years are estimated to have had a paediatric cancer between the ages of 0-14 years. Ten thousand people (39% of the total) received a diagnosis of leukaemia, 3,600 (14%) of lymphoma, and 2,700 (11%) of cancer of*

AGE AT DIAGNOSIS	AGE AT PREVALENCE – JANUARY 1 <sup>ST</sup> , 2009						
	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-33
Piedmont (95%CI)	475 (383-583)	1 185 (1 034-1 351)	1 759 (1 556-1 947)	1 697 (1 507-1 887)	1 290 (1 136-1 459)	1 068 (934-1 199)	849 (734-968)
SEER (95%CI)	484 (455-516)	1 129 (1 083-1 177)	1 477 (1 423-1 533)	1 665 (1 608-1 722)	1 380 (1 329-1 433)	1 145 (1 099-1 191)	891 (845-939)
difference (%) Piedmont-SEER	-2%	5%	19%	2%	-7%	-7%	-5%

Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program ([www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov))<sup>6</sup>

**Tabella 3.** Proporzioni di persone (uomini e donne, per milione di residenti) in vita dopo una diagnosi di cancro a 0-14 anni d'età e intervalli di confidenza (IC95%), per età alla prevalenza in Piemonte (Italia) e nello studio SEER (Stati Uniti), 1 gennaio 2009.

**Table 3.** Proportions of people (males and females, per million residents) living after a cancer diagnosis at ages 0-14 years and confidence intervals (95%CI), by age at prevalence in Piedmont (Italy) and SEER (United States), January 1<sup>st</sup>, 2009.

prima dell'inizio dell'attività di registrazione dei registri tumori.<sup>7</sup> Questo metodo richiede però anche l'informazione sui casi diagnosticati negli adulti per la stessa area e periodo, non disponibile in Piemonte. Stime più rappresentative della prevalenza tumorale nell'intera nazione saranno possibili in futuro, con l'estensione del periodo di copertura dei registri tumori generali presenti in altre aree geografiche.

Le stime del presente capitolo mostrano che circa 25.000 persone, quasi l'1,2‰ di giovani italiani fino a 33 anni, hanno avuto una diagnosi di tumore in età infantile. La stessa proporzione è di circa 10.000 persone, quasi il 2‰, per i ragazzi tra 10 e 19 anni.

L'osservazione che, tra i casi prevalenti, quasi il 70% dei bambini tra 10 e 14 anni di età e l'80% di ragazzi tra 15 e 19 sono lungosopravvivenuti suggerisce la necessità di politiche di sostegno adeguate. Di questi aspetti, oltre che di altre importanti considerazioni (sulle terapie effettuate, sulle disabilità conseguenti ai tumori e ai persistenti fattori di rischio di nuove neoplasie) occorrerà tener conto per meglio definire il follow-up di lungo periodo.<sup>8</sup>

Non va dimenticato, infine, che i pazienti guariti da un tumore infantile non sono soltanto fonte di bisogno di prestazioni sanitarie, ma necessitano anche di una verifica non intrusiva del loro totale inserimento nella vita sociale e lavorativa.

## BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures - report 2010. Cancer prevalence in Italy: patients living with cancer, long-term survivors and cured patients. *Epidemiol Prev* 2010;34(5-6) Suppl 2:1-188.
2. Dama E, Pastore G, Mosso ML et al. Time trends and prognostic factors for survival from childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Registry of Piedmont (Italy). *Eur J Pediatr* 2006;165(4):240-9.
3. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer* 2005;103(7):1457-67.
4. Dal Maso L, De Angelis R, Guzzinati S; AIRTUM Working Group. Numeri come notizie. AIRTUM: I giovani italiani che convivono con un tumore sono quasi duecentomila. *Epidemiol Prev* 2011;35(1):59.
5. <http://www.cancer.net/survivorship>
6. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program ([www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov)). SEER\*Stat Database. Incidence - SEER 18 Regs Research Data + Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases, Nov 2011 Sub, Vintage 2009 Pops (2000-2009) <Katrina/Rita Population Adjustment>; available at: [seer.cancer.gov/data/seerstat/nov2011](http://seer.cancer.gov/data/seerstat/nov2011). Linked To County Attributes - Total U.S., 1969-2010 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch, released April 2012, based on the November 2011 submission; available at: [seer.cancer.gov/data/citation.html](http://seer.cancer.gov/data/citation.html)
7. Simonetti A, Gigli A, Capocaccia R, Mariotto A. Estimating complete prevalence of cancers diagnosed in childhood. *Stat Med* 2008;27(7):990-1007.
8. Haupt R, Spinetta JJ, Ban I; International Berlin-Frankfurt-Münster Study Group Early and Late Toxicity Educational Committee (I-BFM-SG ELTEC). Long term survivors of childhood cancer: cure and care. The Erice statement. *Eur J Cancer* 2007;43(12):1778-80. Epub 2007 May 31.

the central nervous system (figure 1). The differences by gender were limited except for lymphoma, which was twice as frequent in males (2,586 prevalent males and 1,017 females).

The higher prevalence of lymphomas in males is due to a higher incidence (see figure 1, «Incidence 0-14 years», pp. 165). The estimation of the number of persons living after paediatric cancer described in this study is perfectly compatible with recent estimations of the number of Italians aged up to 44 years (about 200,000; 0.6% of the population in the age class) who received a diagnosis of cancer.<sup>4</sup> This figure includes both long-term survivors of paediatric cancer (people alive 5 years after diagnosis)<sup>5</sup> and subjects who were diagnosed with cancer between the ages of 15 and 44 years.<sup>1</sup>

The proportions of prevalent cases estimated in Piedmont were similar to those estimated in the United States of America in the area covered by SEER-9 (table 5).<sup>6</sup> To calculate 33-year limited duration prevalence we used Piedmont and SEER data by one-year age group. The only significant differences emerged in children aged 10-14 years, who showed a 19% higher prevalence in Italy compared to the US (prevalence 1,700 and 1,500 per million, respectively) mostly due to a higher prevalence of lymphomas and leukaemias.

The reported data refer to prevalence observed up to the age of 33 years. So far, it has been impossible to compute an estimation of complete prevalence, i.e., the number of persons of all ages who has had paediatric cancer. Recently, a method has been developed to estimate long-term survivors of paediatric cancer who were diagnosed before the activation of cancer registries.<sup>7</sup> However, this method also requires information on diagnosed adult cases in the same geographic area and time period, which is not available in Piedmont. Estimates better representing cancer prevalence in the whole Country will be possible in the future with the lengthening of covering time of general cancer registries active in other geographic areas.

The estimates presented in this chapter show that 25,000 people, approximately 1.2‰ of Italian youth, aged up to 33 years, received a cancer diagnosis during childhood. The proportion is almost 2‰ in children and adolescents aged between 10 and 19 years, approaching 10,000 people.

The observation that, among survivors of paediatric cancer, almost 70% of children between the ages of 10 and 14 years and 80% of adolescents between 15 and 19 years of age are long-term survivors suggests the need for adequate supporting policies. These aspects, beside other important considerations (on therapies received, disabilities following cancers, and other risk factors of new therapies) should be taken into consideration in order to improve long-term follow-up of these patients.<sup>8</sup>

In conclusion, we should remember that patients cured from a childhood cancer do not only require health care assistance, but also non-intrusive monitoring of their complete reintegration in the social and work environment.

## 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.

## Capitolo 2.3

# Stima del numero di tumori pediatrici e adolescenziali attesi in Italia nei prossimi dieci anni

## Childhood and teenage cancer cases expected in Italy in the next ten years

Nel corso degli ultimi 10-15 anni, la rete dei registri tumori AIRTUM si è molto estesa, tanto che attualmente per l'età 0-19 viene coperto circa il 47% del territorio nazionale con il coinvolgimento di oltre 5.000.000 di bambini e adolescenti.<sup>1</sup> Ciononostante ci sono ancora molte aree del Paese nelle quali non sono attivi registri tumori. Da qui la necessità di utilizzare le informazioni disponibili per quantificare la frequenza della patologia oncologica anche in queste aree. Allo stesso modo le stime sono necessarie per ipotizzare cosa accadrà nei prossimi anni.

Obiettivo del presente lavoro è fornire una stima indicativa del numero di tumori attesi in Italia per le principali tipologie sia per i bambini in età tra 0 e 14 anni sia per gli adolescenti di 15-19 anni.

Per il calcolo del numero di casi attesi si sono utilizzati:

- tassi di incidenza specifici per età (0, 1-4, 5-9, 10-14, 15-19 anni), congiuntamente per maschi e femmine, osservati nel periodo 2003-2008 nei registri del pool AIRTUM, per le dodici macrosedi individuate dalla ICCC-3<sup>2</sup> e per il totale dei tumori, e separatamente anche per i tumori maligni e non maligni dell'SNC;
- i tassi di incidenza specifici per età e sede sono stati applicati alle stime della popolazione residente delle stesse fasce d'età fornita da ISTAT per l'Italia e per i raggruppamenti geografici Nord-Ovest, Nord-Est, Centro e Sud e Isole, stimata secondo l'ipotesi centrale, cioè secondo lo scenario demografico più probabile;<sup>3</sup>
- le stime sono riferite a due periodi temporali di cinque anni ciascuno, 2011-2015 e 2016-2020.
- i limiti di confidenza al 95% per le incidenze sono calcolati assumendo l'approssimazione normale.

Le stime indicano che nel quinquennio 2011-2015 si attendono circa 6.900 nuovi tumori maligni nell'età 0-14 anni e circa 3.900 nei 15-19enni. Di questi, circa 4.000 (2.500 in

*During the last 10-15 years, AIRTUM has substantially extended registration coverage, reaching 47% of the country today for the 0-19 years age group (5 million resident children/adolescents).<sup>1</sup> However, there are many Italian areas where cancer registries are not active. For this reason, it is very important to use the available information to quantify the number of cases diagnosed with cancer even in areas not covered by cancer registration.*

*In this paper we present estimates of the number of tumours in children (0-14 years) and adolescents (15-19 years) expected in the whole Country, including, therefore, areas not monitored by cancer registries.*

*Since the Italian network of cancer registries (AIRTUM) does not cover the whole country, the national cancer burden expected in the next future for the 0-19 years age group is an estimate. We applied the annual age-specific incidence rates of the AIRTUM pool observed during the period 2003-2008 to the estimates of the resident populations in the five-year periods 2011-2015 and 2016-2020, assuming that incidence rates were stable over time and throughout the Country. During 2011-2015, we estimated 10,800 new malignant neoplasms, 6,900 in the 0-14 years age group and 3,900 among 15-19-year-old subjects. We provided estimates by geographical area and International Classification for Childhood Cancer (ICCC-3) group.*

*Figures estimated for the period 2016-2020 are quite similar to those of the previous period. These figures are useful in planning the resources needed to cope with newly diagnosed cancers in childhood and adolescence.*

*Computation of the expected number of cases was based on:*

- age-specific incidence rates (0, 1-4, 5-9, 10-14, and 15-19 years), for males and females combined, observed during 2003-2008 in the registries of the AIRTUM pool, for the twelve main ICCC-3 groups,<sup>2</sup> all malignant neoplasms, and also malignant and non-malignant neoplasms of the central nervous system (CNS);

età 0-14 e 1.500 in età 15-19 anni) sono attesi nell'Italia meridionale e insulare, 2.800 (1.800 bambini e 1.000 adolescenti, rispettivamente) nel Nord-Ovest, e 2.000 (1.300 e 700, rispettivamente) sia nel Nord-Est sia nel Centro (tabella 1). Tra le sedi più frequenti, nella fascia d'età 0-14 anni si stimano circa 2.250 casi di leucemie, 1.100 casi di linfomi e 900 tumori maligni del sistema nervoso centrale (SNC), che salgono a 1.550 se si includono anche i tumori non maligni. Sono inoltre stimati 550 casi di neuroblastoma, 450 sarcomi e circa 350 carcinomi, tumori dell'osso e tumori renali (tabella 2). Tra i ragazzi (15-19 anni), nel quinquennio 2011-2015 si attendono circa 1.300 casi di linfomi e circa 1.000 tumori epiteliali di tipo carcinomatoso, oltre che 400 leucemie e un numero leggermente più basso di tumori delle gonadi e delle linee germinali, e circa 250 tumori maligni dell'SNC (che salgono a 400 includendo i non maligni) e 250 sarcomi (tabella 2). Per quanto riguarda il quinquennio 2016-2020 sono attesi numeri molto simili a quelli descritti per il 2011-2015, circa 7.000 nuove diagnosi di tumori maligni nei bambini e circa 4.000 negli adolescenti, con variazione generalmente inferiori al 2% (tabella 1).

Le stime fornite indicano il numero atteso per il complesso dei tumori infantili e adolescenziali e la loro distribuzione per età e area di residenza. Le stime devono essere intese come ordine di grandezza di un fenomeno che abitualmente si misura su 1.000.000 di bambini/anno. Al fine di sottolineare il significato indicativo delle stime prodotte, si è scelto di citarle nel testo arrotondate alle decine e alle centinaia.

Inoltre si è deciso di accompagnare ciascuna stima con i limiti di confidenza che rappresentano l'intervallo, maggiormente plausibile rispetto al valore puntuale, nel quale presumibilmente si colloca il valore atteso. Bisogna considerare che i limiti di confidenza tengono conto della variabilità presente nel computo dell'incidenza, ma non di quella legata alla stima delle popolazioni residenti fornita da ISTAT. Quando i numeri sono risultati molto piccoli (totale nel quinquennio per Italia <50 casi), come nel caso dei tumori renali, neuroblastoma e tumori epatici, nell'età 15-19 anni si è scelto di indicare solamente la stima per l'Italia, essa stessa basata su numeri molto piccoli e quindi, come indicano i limiti di confidenza, soggetta a una grande variabilità statistica.

Il metodo adottato presume un'omogeneità geografica dei tassi di incidenza nel nostro Paese. La precedente monografia AIRTUM sui tumori infantili non aveva evidenziato differenze significative e sistematiche fra le tre aree considerate (Nord, Centro e Sud) nella fascia d'età 0-14 anni. Questo risultato era basato su una maggiore variabilità delle stime per un minor numero di registri rispetto alla situazione attuale e su un più breve periodo di confronto (1998-2002).<sup>4,5</sup> Nella presente monografia la stabilità geografica dei tassi di incidenza appare ancora sostenibile anche se le aree del Centro Italia presentano valori più elevati, in particolare rispetto alle aree

■ *age- and group-specific incidence rates were applied to the corresponding age groups of the resident population estimated by the Italian Institute of Statistics (ISTAT) for the Country and the main geographical areas (North-West, North-East, Centre, and South and Islands). These populations are estimated according to the most probable demographic scenario (central hypothesis);<sup>3</sup>*

■ *estimates are provided for two five-year periods, 2011-2015 and 2016-2020;*

■ *95% confidence intervals of the estimates are based on the normal approximation.*

*Our estimates showed that the expected number of new cases in the period 2011-2016 is about 6,900 in children and about 3,900 in adolescents. Among these, 4,000 cases (2,500 at age 0-14 years and 1,500 at age 15-19 years) are in the South and Islands, 2,800 (1,800 and about 1,000, respectively) in the North-West; 2,000 (1,300 and 700, respectively) both in the North-East and in Central Italy (table 1).*

*Among the most common types of cancer in the 0-14 years age group, 2,250 cases of leukaemia, 1,100 of lymphoma and 900 malignant cancers of the CNS (a number which rises to 1,550 when including non-malignant tumours) were estimated. Moreover, we estimated 550 neuroblastomas, 450 sarcomas, and 350 cancers of the kidney, bones, and carcinomas, respectively (table 2).*

AREA	0-14 YEARS	15-19 YEARS	0-19 YEARS
	No. (95%CI)	No. (95%CI)	No. (95%CI)
<b>period 2011-2015</b>			
North-West	1 814 (1 748-1 881)	950 (904-996)	2 764 (2 684-2 845)
North-East	1 338 (1 289-1 387)	700 (666-734)	2 038 (1 979-2 098)
Centre	1 326 (1 277-1 374)	717 (682-752)	2 043 (1 983-2 103)
South and Islands	2 465 (2 375-2 555)	1 547 (1 472-1 622)	4 012 (3 894-4 129)
Italy	6 943 (6 689-7 197)	3 914 (3 724-4 105)	10 857 (10 540-11 175)
<b>period 2016-2020</b>			
North-West	1 838 (1 771-1 906)	1 025 (975-1 074)	2 863 (2 779-2 947)
North-East	1 362 (1 312-1 412)	762 (725-799)	2 124 (2 062-2 186)
Centre	1 348 (1 299-1 398)	750 (713-786)	2 098 (2 037-2 159)
South and Islands	2 342 (2 256-2 428)	1 451 (1 380-1 521)	3 793 (3 681-3 904)
Italy	6 890 (6 638-7 143)	3 987 (3 793-4 181)	10 877 (10 559-11 196)

**Tabella 1.** Casi di tumori maligni attesi in Italia per i periodi 2011-2015 e 2016-2020, per area geografica e fascia d'età: numeri (No.) e intervalli di confidenza al 95% (IC95%). Stime basate sui tassi d'incidenza osservati nel periodo 2003-2008.

**Table 1.** Estimated malignant cancer cases in Italy during the periods 2011-2015 and 2016-2020, by geographic area and age group: numbers (No.) and 95% confidence intervals (95%CI). Estimates based on incidence rates observed in 2003-2008.

SITE ICC3	AGE (YEARS)	NORTH-WEST		NORTH-EAST		CENTRE		SOUTH AND ISLANDS		ITALY	
		No.	(95%CI)	No.	(95%CI)	No.	(95%CI)	No.	(95%CI)	No.	(95%CI)
I Leukaemia	0-14	591	(553-629)	436	(408-464)	432	(404-460)	794	(743-845)	2 253	(2 108-2 398)
	15-19	104	(89-120)	77	(66-88)	79	(67-90)	170	(145-195)	430	(367-493)
	0-19	696	(655-737)	513	(483-543)	511	(481-541)	964	(907-1 021)	2 683	(2 525-2 841)
II Lymphoma	0-14	285	(259-312)	211	(191-230)	209	(190-228)	400	(364-437)	1 105	(1 004-1 207)
	15-19	318	(292-345)	234	(215-254)	240	(220-260)	518	(475-562)	1 311	(1 201-1 421)
	0-19	604	(566-641)	445	(418-473)	449	(421-477)	919	(862-976)	2 416	(2 266-2 566)
III Malignant tumours of the central nervous system	0-14	239	(215-263)	176	(158-194)	175	(157-192)	322	(290-355)	912	(820-1 005)
	15-19	64	(52-77)	47	(39-56)	49	(40-58)	105	(85-125)	266	(216-315)
	0-19	303	(276-330)	224	(204-244)	223	(203-243)	427	(389-465)	1 178	(1 073-1 283)
III All tumours of the central nervous system	0-14	405	(373-436)	299	(276-322)	296	(273-319)	550	(507-592)	1 549	(1 429-1 670)
	15-19	101	(86-117)	75	(64-86)	77	(65-88)	165	(141-190)	418	(355-480)
	0-19	506	(471-541)	373	(348-399)	373	(347-398)	715	(665-764)	1 967	(1 832-2 103)
IV Neuroblastoma	0-14	145	(126-164)	107	(93-121)	106	(92-119)	189	(165-214)	547	(476-618)
	15-19									10	(0-19)
	0-19	148	(129-166)	109	(95-122)	108	(94-121)	193	(168-218)	557	(485-628)
V Retinoblastoma	0-14	42	(32-52)	31	(23-38)	31	(23-38)	54	(41-67)	157	(120-195)
VI Renal tumour	0-14	93	(77-108)	68	(57-79)	68	(57-78)	121	(102-141)	350	(293-407)
	15-19									19	(6-33)
	0-19	97	(82-113)	72	(60-83)	71	(60-82)	129	(109-150)	369	(310-427)
VII Hepatic tumour	0-14	21	(14-28)	16	(10-21)	16	(10-21)	28	(19-38)	81	(53-108)
	15-19									17	(4-29)
	0-19	25	(18-33)	19	(13-24)	19	(13-24)	35	(24-45)	97	(68-127)
VIII Malignant bone tumour	0-14	93	(78-108)	69	(58-80)	68	(57-79)	133	(112-155)	363	(305-421)
	15-19	43	(33-53)	32	(25-39)	33	(25-40)	71	(55-87)	179	(138-219)
	0-19	136	(118-154)	101	(87-114)	101	(88-114)	204	(177-231)	542	(471-613)
IX Soft tissue and other extraosseous sarcomas	0-14	118	(101-135)	87	(74-99)	86	(74-99)	162	(139-185)	453	(388-518)
	15-19	59	(48-71)	44	(35-52)	45	(36-53)	96	(78-115)	244	(196-291)
	0-19	177	(157-197)	131	(115-146)	131	(116-146)	258	(229-288)	697	(616-777)
X Germ cell tumour, trophoblastic tumour, and neoplasms of the gonads	0-14	56	(45-68)	42	(33-50)	41	(33-50)	77	(61-93)	216	(171-261)
	15-19	93	(79-108)	69	(58-79)	70	(59-81)	152	(128-175)	384	(324-444)
	0-19	150	(131-168)	110	(96-124)	111	(98-125)	229	(200-257)	600	(525-674)
XI Other malignant epithelial neoplasms and melanoma	0-14	90	(76-105)	67	(56-78)	66	(55-77)	129	(108-150)	352	(295-410)
	15-19	236	(213-259)	174	(157-191)	178	(161-196)	385	(347-422)	973	(878-1 068)
	0-19	327	(299-354)	241	(221-261)	244	(224-265)	514	(471-557)	1 326	(1 215-1 437)
XII Other and unspecified malignant neoplasms	0-14	40	(30-50)	30	(22-37)	29	(22-37)	54	(41-67)	154	(116-191)
	15-19	20	(13-27)	15	(10-20)	15	(10-20)	32	(22-43)	82	(55-110)
	0-19	60	(48-72)	44	(36-53)	44	(36-53)	87	(69-104)	236	(189-282)
All malignant tumours and non-malignant CNS	0-14	1 980	(1 911-2 050)	1 461	(1 410-1 512)	1 447	(1 396-1 498)	2 692	(2 598-2 786)	7 580	(7 315-7 846)
	15-19	987	(940-1 034)	727	(692-762)	745	(709-781)	1 607	(1 530-1 684)	4 066	(3 872-4 261)
	0-19	2 967	(2 883-3 051)	2 188	(2 126-2 250)	2 192	(2 130-2 254)	4 299	(4 177-4 421)	11 647	(11 318-11 976)
All malignant tumours	0-14	1 814	(1 748-1 881)	1 338	(1 289-1 387)	1 326	(1 277-1 374)	2 465	(2 375-2 555)	6 943	(6 689-7 197)
	15-19	950	(904-996)	700	(666-734)	717	(682-752)	1 547	(1 472-1 622)	3 914	(3 724-4 105)
	0-19	2 764	(2 684-2 845)	2 038	(1 979-2 098)	2 043	(1 983-2 103)	4 012	(3 894-4 129)	10 857	(10 540-11 175)

**Tabella 2.** Casi di tumore attesi in Italia nel periodo 2011-2015, per sede, macroarea e fascia d'età: numeri (No.) e intervalli di confidenza al 95% (IC95%). Stime basate sui tassi d'incidenza osservati nel periodo 2003-2008.

**Table 2.** Estimated cancer cases in Italy during the period 2011-2015, by cancer site, geographic area, and age group: numbers (No.) and 95% confidence intervals (95%CI). Estimates based on incidence rates observed in 2003-2008.

del Sud e Isole, per il totale dei tumori e per alcune sedi come SNC, carcinomi e, in misura minore, per le leucemie e i tumori dell'osso. L'assunzione di stabilità dei tassi di incidenza può aver quindi sottostimato l'atteso per il Centro, ma ha sovrastimato l'atteso per il Sud e Isole e anche la stima complessiva per l'Italia, considerando che il peso per area geografica della popolazione 0-14 anni sul totale italiano è del 36,5% per il Sud e Isole (popolazione italiana stimata da ISTAT al 2011), rispetto al 25,7% del Nord-Ovest, al 18,9% del Nord-Est e al 18,8% del Centro.

Nell'età 15-19 anni si sono osservati valori più elevati per i tumori maligni dell'SNC al Centro rispetto a Sud e Isole. Anche per gli adolescenti vale quanto affermato per i bambini, cioè che l'aver considerato i tassi di incidenza omogenei nel Paese produce presumibilmente una stima più elevata di quella reale.

Le stime attuali assumono anche stabilità nel tempo: sono state prodotte nell'assunto che i tassi di incidenza relativi al periodo più recente di osservazione (2003-2008) si mantengono costanti nel tempo. La precedente monografia documentava un trend di incidenza in crescita nel periodo analizzato (1988-2002) per il totale dei tumori e per alcune sedi principali; quindi nel calcolo delle stime per l'Italia si era ipotizzato che tale tendenza continuasse negli anni successivi.<sup>5</sup> Il registro tumori infantili del Piemonte ha anche segnalato un significativo incremento dell'incidenza nel periodo fino al 2001.<sup>6</sup> La crescita dei tumori infantili ha mostrato successivamente nel pool AIRTUM una stabilizzazione sia per il totale dei tumori sia per alcune sedi principali, come le leucemie<sup>7</sup> e i tumori maligni dell'SNC.<sup>8</sup>

Inoltre, nella presente monografia i trend più recenti (1993-2008) non mostrano un chiaro pattern in aumento omogeneo tra i sessi, sebbene per alcune sedi tumorali siano in crescita in un sesso o nell'altro. Se il trend in crescita nel periodo 1993-2008 si confermasse anche negli anni successivi, la scelta di utilizzare tassi di incidenza stabili nel tempo risulterà aver sottostimato qualche sede tumorale. Bisogna peraltro considerare che alcune sedi tumorali hanno mostrato fra il 1993 e il 2008 un trend in riduzione statisticamente significativa (0-14 anni: leucemie linfatiche fra i bambini, linfoma non-Hodgkin fra le bambine e tumori maligni dell'SNC nei due sessi; 15-19 anni: leucemie e sarcoma di Ewing fra i ragazzi e neuroblastoma fra le ragazze), quindi aver considerato i tassi stabili nelle stime per queste sedi ha sottostimato la riduzione. Se i trend già identificati<sup>7,8</sup> si confermassero stabili o addirittura in riduzione come sembrano indicare, per esempio, quelli per la leucemia linfatica acuta nei bambini diagnosticati nel 1993-2008, le stime prodotte potrebbero essere più elevate di quanto si osserverà.

Oltre ai tassi di incidenza, l'altra variabile utilizzata in queste stime è la popolazione residente. Avendo assunto tassi omogenei nel Paese, si avranno più casi dove ci sono più bambini. Questo spiega il motivo per cui i numeri assoluti risultano

*Among adolescents (15-19 years) during 2011-2015 we expect about 1,300 lymphomas and 1,000 carcinomas, more than 400 leukaemias and a slightly lower number of germ cell tumours, including trophoblastic tumours and neoplasms of the gonads. Among the least common cancer sites we estimated about 250 malignant tumours of the CNS (400, including non-malignant cases) and 250 sarcomas (table 2).*

*As regards the second period under study (2016-2020), we obtained very similar estimates, with about 7,000 new malignant tumours among children and about 4,000 among adolescents, with minor variations below 2% (table 1).*

*Due to the low rates of these diseases, generally referred to 1,000,000 subjects/year, we chose to round expected numbers to the tens or hundreds to underline their limited precision. Additionally, 95% confidence intervals of the expected numbers of cases indicate the likely range for the real (unknown) value. The confidence intervals were obtained taking into account the standard error of the observed incidence rates, but not the error of the population estimates for the two considered periods.*

*We present only estimates for the whole Country when estimated cases for the 5-year-period were less than 50, as for kidney, neuroblastomas, and liver cancer in the 15-19 years age group. Moreover, even the national estimates, being based on very small numbers, have high statistical variability, which is expressed by the wide confidence intervals.*

*We assumed that incidence rates are stable across the whole Country. The previous AIRTUM monograph on childhood cancers did not show, among children, statistically significant and systematic differences across the analysed geographic areas (North, Centre, and South). This result was presumably due to the great variability in the estimates that were based on a smaller number of registries and a shorter period of time (1998-2002) than those currently available.<sup>4,5</sup> In the present monograph, homogeneity of incidence across the Country is still present, but incidence is higher in the Centre than in the South and Islands for all cancers together and for several groups, such as CNS, carcinomas, and to a lower extent even leukaemia and bone cancer. Although the use of fixed rates may have underestimated expected numbers for the Centre, conversely it overestimated cases for the South and Islands and Italy as a whole, since the Italian population of 0-14 years is 36.5% in the South and Islands (ISTAT Italian population in 2011), 25.7% in the North-West, 18.9% in the North-East and 18.8% in the Centre. In the 15-19 years age group we observed higher incidence rates in the Centre than in the South and Islands for malignant tumours of the CNS. However, adolescents, too, are a larger population in the South than in the Centre. Therefore, the assumption of homogeneous incidence rates more likely leads to an overestimate than an underestimate.*

*We also assumed that incidence rates were stable over time, from the period when they were measured (2003-2008) to the period estimated. The previous monograph on childhood cancer showed incidence on the rise for all cancers together and for some major cancer sites during the analyzed period (1988-2002) and incidence*

più elevati nel Sud e Isole rispetto alle altre aree. La maggior proporzione di bambini 0-14 anni nel Sud e Isole rispetto alle altre aree è già stata indicata, questa situazione è ancor più vera per l'età 15-19 anni poiché nel Sud e Isole ci sono il 41,2% degli adolescenti italiani (popolazione stimata ISTAT 2011), rispetto al 23,5% del Nord-Ovest, 18,1% del Centro e 17,2% del Nord-Est.

Per quanto riguarda il quinquennio 2016-2020, secondo le previsioni della popolazione fornite da ISTAT, il numero totale di bambini (età 0-14 anni) residenti rimarrà sostanzialmente invariato rispetto al quinquennio precedente (2011-2015), tuttavia si osserveranno delle variazioni nelle singole aree geografiche: i bambini residenti nelle aree del Nord e del Centro aumenteranno del 2% mentre diminuiranno del 5% nelle aree meridionali e insulari.

Le differenze sono ancora più marcate nella fascia di età 15-19 anni (+8% nel Nord-Est, +9% nel Nord-Ovest, +5 al Centro, -6% al Sud e Isole).

A questo fenomeno sono dovute le leggere differenze osservate nelle stime prodotte per aree nei due periodi quinquennali (tabella 1).

Le stime per il quinquennio 2011-2015 indicano quali sedi saranno rappresentative per i maggiori carichi diagnostico-terapeutici attesi per i servizi oncematologici pediatrici italiani: le leucemie per i bambini, i linfomi sia per bambini sia per gli adolescenti, i tumori dell'SNC sia maligni sia non maligni nei bambini, i carcinomi tra gli adolescenti.

Non meno importanti, se non dal punto di vista quantitativo, le altre tipologie tumorali, per le quali i numeri più piccoli e relativi alla somma delle diagnosi attese in 5 anni determinano una difficoltà nel concentrare la casistica e quindi nel costruire un'esperienza clinica e auspicano lo sviluppo di centri interregionali e/o nazionali di riferimento.

Le stime riducono la loro attendibilità man mano che vengono proiettate sempre più lontano nel tempo. Quanto stimato per il 2016-2020 sembra indicare una stabilità della domanda, che va però letta, alla luce dei progressi nella sopravvivenza<sup>5</sup> osservati anche in questa monografia, come una crescita continua del numero di casi prevalenti nella popolazione e dei loro bisogni di un follow-up clinico e strumentale.

Le stime prodotte hanno l'obiettivo di fornire l'ordine di grandezza del problema «tumore» tra i bambini e gli adolescenti, identificando le specificità e i carichi, in termini assoluti, per le diverse aree geografiche, allo scopo di aiutare i decisori delle politiche sanitarie a quantificare e qualificare i bisogni della popolazione e a dimensionare i servizi necessari. Le stime servono anche a quantificare i pazienti attesi da arruolare in studi clinici. Per definire con esattezza i percorsi di diagnosi e cura dei pazienti, le tipologie di trattamento, la migrazione e gli esiti è necessario costruire storie individuali che permettano di risalire al paziente nella sua specificità. Questa rimane la peculiarità dei registri tumori.

*was assumed to be rising when computing projections.<sup>5</sup> A statistically significant increase in incidence up to 2001 was also documented in the Piemonte Childhood Cancer Registry.<sup>6</sup> The growing incidence of childhood cancer in the AIRTUM pool, which caused a great deal of concern even in public opinion, has more recently flattened for all cancer together and for some major cancer sites as leukaemia<sup>7</sup> and malignant CNS cancer.<sup>8</sup> In this monograph, the most recent analyzed trends (1993-2008) do not show a clear consistent increase pattern in girls and boys.*

*We chose to consider incidence rates stable over time. This choice may have underestimated cancer sites for which the increasing trend shown during 1993-2008 would continue up to the periods of estimation. On the other hand, from 1993 to 2008 some cancer sites showed a statistically significant decreasing trend (0-14 years: lymphatic leukaemias among boys, non-Hodgkin lymphomas among girls, and malignant CNS in both sexes; 15-19 years: leukaemias and Ewing's sarcoma among boys, and neuroblastoma among girls). Therefore, the assumption of stability of the rates may have underestimated these cancer sites. If the change in incidence trends<sup>7,8</sup> were confirmed, or a decrease should even occur, as seems to be the case for lymphatic leukaemia among children, rates could be overestimated.*

*Bearing the above warnings in mind, our choice of using incidence rates stable over time should not have introduced a systematic underestimation.*

*In the computation of these estimates, the other basic variable besides incidence rates is the resident population. Due to the assumption of stable rates across Italy, we expect more cases where the proportion of children and adolescents is higher. We have already reported data on the high proportion of children in the South of Italy in comparison with the other Italian areas. The same is true for adolescents: the proportion of people aged 15-19 years on the overall Italian resident population (ISTAT 2011 estimate) is 41.2% in the South and Islands, 23.5% in the North-West, 18.1% in the Centre, and 17.2% in the North-East.*

*As regards the period 2016-2020, according to the estimates of the population provided by ISTAT, the number of children (age 0-14 years) will be almost the same than in the previous period (2011-2015). However, there will be slight variations among geographical areas: the number of children resident in the North and Centre of Italy will increase by 2%, while their number will decrease by 5% in the South. The differences will be even more evident among adolescents (+8% in the North-West, +9% in the North-East, +5% in the Centre and -6% in the South and Islands) (table 1).*

*The estimates show that the most relevant workload for Italian paediatric oncologists during 2011-2015 will be represented by leukaemias for children, lymphomas for children and adolescents, malignant and non-malignant CNS tumours for children, carcinomas for adolescents.*

*Even the other less frequent cancer types will be relevant. Moreover, their relative rareness will call for regional or national referral centres for gathering enough cases and expertise.*



*Estimates are less reliable the further out they are projected into the future. We estimated for 2016-2020 similar incident cases as in 2011-2015, but we have to take into account that survival is increasing,<sup>5</sup> as also documented in this monograph, therefore the number of young cancer patients in the population (prevalent cases) is bound to increase, inflating demand for clinical follow-up.*

*Aim of these estimates is to show the expected future magnitude of cancer among children and adolescents, addressing the overall burden and figures in the various geographical areas. These figures are useful for policy makers in order to evaluate resource allocation for the care of children and adolescents with cancer. Estimates may also be useful for quantifying the cases expected to enter clinical trials. To define diagnostic and therapeutic patterns of care, type of treatment, migration, and outcomes we need to know individual clinical stories. This is the distinctive feature of cancer registries.*

## BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. [www.registri-tumori.it](http://www.registri-tumori.it)
2. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer* 2005;103(7):1457-67.
3. [www.demo.istat.it](http://www.demo.istat.it)
4. Dalmaso P, Pastore G, Zuccolo L et al. Temporal trends in the incidence of childhood leukemia, lymphomas and solid tumors in north-west Italy, 1967-2001. A report of the Childhood Cancer Registry of Piedmont. *Haematologica* 2005;90(9):1197-204.
5. AIRTUM Working group. I tumori in Italia – Rapporto 2008. Tumori infantili: incidenza, sopravvivenza, andamenti temporali. *Epidemiol Prev* 2008;32(2) Suppl 2.
6. Baussano I, Maule MM, Dama E et al. Expected number of childhood cancers in Italy from 2001 to 2015. *Haematologica* 2007;92(9):1258-61.
7. Crocetti E, Buzzoni C; AIRTUM Working Group. Tumori infantili: dopo il picco del Duemila l'incidenza pare stabilizzarsi. *Epidemiol Prev* 2010;34(1-2):4.
8. Pisani P, Mosso ML, Buzzoni C, Crosignani P, Michiara M, Tumino R e AIRTUM Working Group. Buone notizie per i bambini italiani. Dopo il 2000 si arresta anche la crescita dei tumori maligni del sistema nervoso centrale. *Epidemiol Prev* 2011;35(3-4):245.

## Capitolo 2.4

# L'assistenza dei pazienti oncologici in età 0-19 anni

## Care for cancer patients aged 0-19 years

Il tumore nel bambino e nell'adolescente rappresenta una patologia rara, di grande interesse biologico e di estrema rilevanza in termini sociali e di sanità pubblica, nella quale un approccio multidisciplinare ha comportato un evidente miglioramento della prognosi e della qualità di vita.

Negli ultimi trent'anni la ricerca medica ha investito notevoli risorse per la diagnosi e la terapia delle neoplasie dell'età pediatrica, riuscendo spesso a modificare la storia naturale della malattia; notevole è stato l'impatto che la ricerca clinica ha effettivamente prodotto sulla pratica clinica corrente.

Fin dagli anni Settanta, i pazienti in età pediatrica con neoplasia hanno potuto beneficiare di protocolli multicentrici diagnostico-terapeutici attivati dall'Associazione italiana di ematologia e oncologia pediatrica (AIEOP), utilizzati dapprima in pochi centri specializzati, poi nella quasi totalità dei centri oncoematologici pediatrici italiani.

Gli obiettivi dell'AIEOP sono:

- affrontare i problemi connessi all'ematologia e all'oncologia infantile con una stretta collaborazione fra i soci al fine di individuare e standardizzare metodi diagnostici e protocolli terapeutici e valutare criticamente i risultati ottenuti;
- migliorare la qualità dell'assistenza al bambino affetto da patologia ematologica o oncologica;
- riorganizzare l'attività oncoematologica pediatrica nazionale secondo i modelli OMS e in base ai bisogni reali della popolazione;
- offrire un contributo qualificato, anche sotto l'aspetto organizzativo, alla comunità scientifica nazionale e internazionale;
- garantire una gestione sempre aggiornata dei protocolli di trattamento integrando le componenti cliniche, biologiche, statistiche e informatiche.

L'AIEOP si compone di: un Consiglio direttivo; 27 Gruppi di lavoro di patologia o a carattere trasversale, veri e propri strumenti operativi dell'AIEOP, ai quali è delegata la ricerca scientifica; centri aderenti, le effettive strutture portanti della rete oncoematologica pediatrica nazionale.<sup>1</sup>

Sono due gli elementi che hanno contribuito a migliorare la prognosi dei pazienti oncoematologici nella pluriennale espe-

*Cancer in children and adolescents is a rare disease, of great biological interest and extremely relevant in terms of social life and public health; a multidisciplinary approach to this disease has led to definite improvement in prognosis and quality of life for patients.*

*Over the past thirty years, medical research has invested considerable resources in the diagnosis and treatment of childhood cancer, often succeeding in modifying the natural history of the disease; the impact clinical research has produced on current clinical practice has been remarkable.*

*Since the 1970s, childhood cancer patients have benefited from multicentric diagnostic and treatment protocols established by the Italian Paediatric Haematology and Oncology Association (AIEOP) and used first in a handful of specialized centres, and gradually in almost all Italian paediatric oncology and haematology centres.*

*Aim of AIEOP is:*

- *to tackle childhood haematology and oncology issues by adopting close cooperation between members, in order to identify and standardize diagnostic methods and treatment protocols and critically assess results;*
- *to improve quality of care for children suffering from cancer;*
- *to reorganize Italian paediatric oncology and haematology according to WHO models, based on the true needs of the population;*
- *to offer a qualified contribution, including from the point of view of organisation, to the national and international scientific community;*
- *to ensure treatment protocols are constantly updated, integrating clinical, biological, statistical, and IT elements.*

*AIEOP is comprised of: a Steering Committee; 27 working groups (disease-specific or transversal), entrusted with scientific research; the participating centres, which are mainstays of the Italian paediatric haematology and oncology network.<sup>1</sup>*

*In AIEOP's lengthy experience, two elements have contributed to improve cancer prognosis: on one hand, growing enrolment in controlled clinical trials for the various types of disease; on the other hand, treatment administered in highly specialized hospital settings, with consequently greater assurance that the*

rienza dell'AIEOP: da un lato, il crescente reclutamento in studi clinici controllati per le diverse neoplasie, dall'altro l'erogazione della terapia in centri altamente specializzati e pertanto con maggiori garanzie di adesione alle procedure diagnostico-terapeutiche raccomandate dai protocolli.

### I centri AIEOP

Attualmente i centri aderenti all'AIEOP sono 54, distribuiti su quasi tutto il territorio nazionale: 26 al Nord (48%), 13 al Centro (24%) e 15 al Sud e Isole (28%) (tabella 1).

I compiti dei centri AIEOP sono diversi a seconda del ruolo che il centro stesso ricopre nell'ambito della rete; essi devono provvedere al coordinamento delle attività assistenziali per:

- prendere in carico i nuovi pazienti per la diagnosi, la stadiazione, la registrazione, la definizione del piano di trattamento che sarà attuato, in rapporto alla complessità, presso il Centro stesso o mediante collaborazione con altri centri della rete AIEOP;

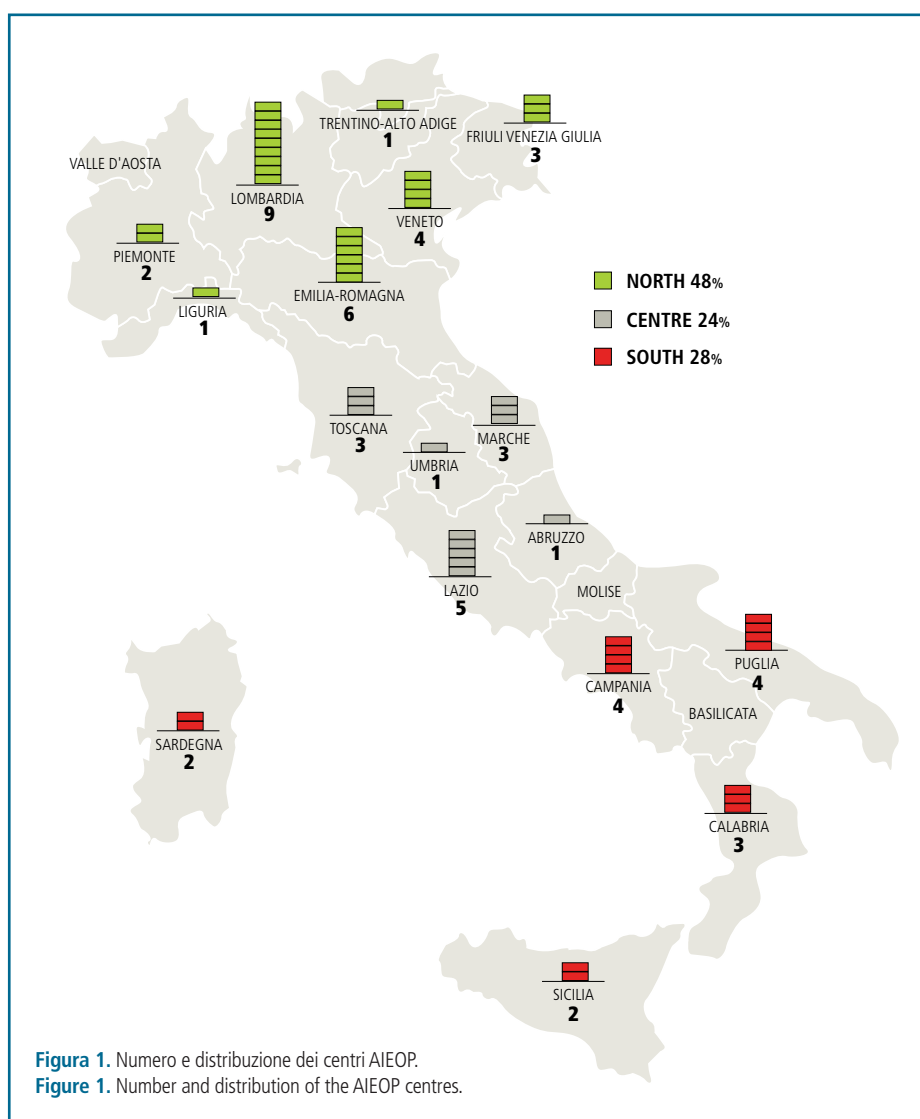
*diagnostic and treatment procedures recommended by protocols are indeed followed.*

### AIEOP centres

*Currently, 54 centres belong to the AIEOP network. They are distributed almost throughout the entire Country: 26 in the North (48%), 13 in the Centre (24%), and 15 in the South and Islands (28%) (table 1). The tasks of each AIEOP centre differ, depending on the role the centre itself has within the network.*

*Centres manage patient care, by:*

- *managing the process of diagnosis, staging, and registering for new patients, and defining a treatment plan, which, depending on its complexity, may be administered at the centre itself or at other centres of the AIEOP network;*
- *adopting common diagnostic and treatment protocols that follow good clinical practice;*
- *promoting a multidisciplinary approach involving additional specialists;*



- adottare protocolli diagnostici e terapeutici comuni seguendo i criteri della buona pratica clinica;
- promuovere un approccio multidisciplinare attraverso il coinvolgimento di altri specialisti;
- identificare opportune risorse e consulenze territoriali, per interventi riabilitativi fisici, psicologici e sociali, come parte del trattamento globale;
- collaborare con le associazioni di volontariato per migliorare l'assistenza dei pazienti e delle loro famiglie;
- promuovere le attività di donazione di cellule staminali midollari, cordonali o periferiche e il trapianto di cellule staminali emopoietiche in ambito pediatrico ove indicato, secondo le modalità e le direttive condivise dall'AIEOP;
- coinvolgere attivamente i servizi territoriali nella gestione domiciliare del paziente oncoematologico e nella sorveglianza degli effetti tardivi del trattamento e della malattia, promuovendo e tutelando l'inserimento scolastico e sociale, l'idoneità sportiva, l'avvio all'attività lavorativa;
- favorire il passaggio della sorveglianza clinica del paziente trattato in età pediatrica o adolescenziale alla medicina di base e ai servizi specialistici dell'adulto per mantenere il monitoraggio delle conseguenze tardive legate alle cure anche oltre l'età pediatrica.

Inoltre devono provvedere al coordinamento delle attività scientifiche dell'AIEOP e promuovere l'assistenza sanitaria di base e specialistica, attraverso la collaborazione con il pediatra di libera scelta e le strutture oncoematologiche pediatriche del territorio e dei presidi ospedalieri che, a vario titolo, sono coinvolti nell'assistenza in oncoematologia pediatrica.

L'AIEOP assicura anche che il trattamento erogato in ciascuno centro risponda ai criteri e ai relativi standard definiti, tramite un processo di accreditamento che prevede verifiche periodiche da parte di ispettori nominati dal Consiglio direttivo.

Questa organizzazione garantisce un reclutamento di casi molto vicino all'atteso, tranne che per gli adolescenti – per i quali è stata attivata dall'AIEOP una commissione ad hoc – e risultati confrontabili con quanto riportato da altri gruppi cooperatori europei e internazionali di Paesi occidentali.

■ *identifying appropriate local resources and consultants, for physical rehabilitation and psychological and social intervention, as part of the global treatment;*

■ *cooperating with voluntary associations to improve care for patients and their families;*

■ *promoting bone marrow, umbilical cord, or peripheral stem cell donation and haematopoietic stem cell transplantation in children, where indicated, according to AIEOP-approved methods and guidelines;*

■ *actively involving local services in the home management of cancer patients and monitoring late effects of treatment and disease, promoting and safeguarding school and social integration, physical activity, and providing support into employment;*

■ *favouring passage of clinical surveillance of patients treated in childhood or adolescence to their general practitioners and specialized healthcare services for adults, to maintain monitoring of late consequences of care even beyond childhood.*

*Furthermore, centres coordinate AIEOP's scientific activities and promote basic and specialized healthcare, working jointly with primary care paediatricians and all local paediatric cancer facilities and hospitals which are variously involved in paediatric cancer care. AIEOP, furthermore, ensures that treatment provided in each centre meets established criteria and standards, by means of an accreditation process involving periodic audits by inspectors designated by the Steering Committee.*

*The organisation we outlined above ensures a case enrolment that is very close to that of expected patients – except in adolescents, for whom AIEOP has created a specific committee – and outcomes comparable to those reported by other European and Western cooperation networks.*

## BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. Consiglio direttivo comitato controllo di qualità. *Regolamento AIEOP*. Versione 01, revisione 7, 30 settembre 2009. Available at: [http://www.aieop.org/files/files\\_htmlarea/pubblicazioni\\_tiziana/regolamento/Testo\\_v.01\\_rev.07\\_30.09.2009.pdf](http://www.aieop.org/files/files_htmlarea/pubblicazioni_tiziana/regolamento/Testo_v.01_rev.07_30.09.2009.pdf)

## Capitolo 2.4.1

# Pratica clinica ed epidemiologia: il rapporto tra pazienti osservati e attesi sulla base degli archivi AIEOP e AIRTUM

## Epidemiology and clinical practice: patients registered in the AIEOP archive compared to numbers expected based on AIRTUM rates

### Introduzione

In Europa, la copertura della popolazione in età pediatrica da parte dei registri tumori varia da nazione a nazione: in alcune è completa grazie alla presenza di un registro nazionale, in altre si ha soltanto una copertura parziale.

In Italia esiste un sistema di copertura misto basato sull'attività dei 32 registri di popolazione che fanno capo all'Associazione italiana registri tumori, due dei quali specializzati in tumori pediatrici, e sull'attività del Registro modello (Mod.) 1.01, su base ospedaliera, dell'Associazione italiana ematologia oncologia pediatrica (AIEOP).<sup>1,2</sup>

Il Mod.1.01, nato inizialmente come scheda cartacea, viene utilizzato dallo 01.01.1989 quale scheda univoca per la registrazione di tutti i nuovi casi di tumore maligno in età pediatrica diagnosticati e/o trattati in ciascuno dei 54 centri AIEOP.

La banca dati del Registro Mod.1.01, realizzata grazie alla collaborazione del Centro interuniversitario del Nord-Est italiano di calcolo automatico (CINECA) di Bologna, è accessibile in via telematica ai centri AIEOP attraverso il sito ufficiale AIEOP, per la registrazione dei nuovi casi e la consultazione delle informazioni in essa contenute.<sup>2</sup> Dato che il principale obiettivo del Mod.1.01 era quello di verificare la potenzialità di reclutamento dei centri rispetto all'atteso nazionale, è stato analizzato questo dato sia per patologia, sia per regione di residenza dei casi, confrontando gli osservati AIEOP con gli attesi secondo i dati AIRTUM.

### Metodi

Per il calcolo dei casi osservati, sono stati considerati i casi di età alla diagnosi compresa tra 0 e 19 anni, reclutati nel Registro Mod.1.01 durante il triennio 2008-2010, in quanto periodo recente e i cui reclutamenti definitivi possono definirsi ormai consolidati. La suddivisione in macroaree è ba-

### Introduction

*In Europe, population coverage by paediatric cancer registries varies substantially by Country: some have national registries, others only regional registries. In Italy, 30 general registries (all ages, all neoplasms) in the AIRTUM network and 2 specialized childhood cancer registries cover 42% of the Country's population. In addition, the Association of Paediatric Haematology Oncology (AIEOP) maintains a central database of all cases treated in their 54 centres of excellence located throughout the Country.<sup>1,2</sup> This centralized archive, called Model (Mod.) 1.01, has been in use since 01.01.1989 and records essential standardized information on all cases of childhood cancer for ages 0-19 years, diagnosed and/or treated in the AIEOP centres. The database was designed and implemented in collaboration with the University Computing Centre of North-East Italy (CINECA) located in Bologna, and is accessible by AIEOP centres via web in real-time. The main use of Model 1.01 is to register new cases, diagnoses, treatment protocols, referrals to other AIEOP centres, and recruitment in clinical trials. The system ensures unique recording of all cases treated in AIEOP centres.<sup>2</sup>*

*Since the main objective of Model 1.01 was to assess the recruitment potential of AIEOP centres, we compared cases registered in this archive (observed cases) with the number expected if all paediatric cases were treated in these centres. Numbers expected by cancer type and region of residence were obtained using rates from 32 AIRTUM population-based cancer registries.*

### Methods

*Observed cases were children and adolescents aged 0 to 19 years at diagnosis and recorded in the Mod.1.01 registry during the period 2008-2010, when the enrolment procedure had been well established.*

*The geographic division into macroareas is based on residence*

sata sulla residenza dei casi alla diagnosi ed è indipendente dal centro AIEOP dove il caso è stato trattato.

Sono stati inoltre considerati come eleggibili non solo i casi affetti da tumore maligno, ma anche i casi con tumori non maligni del sistema nervoso centrale (SNC), in quanto dotati di caratteristiche di aggressività locale che li rendono potenzialmente invasivi e letali alla stregua delle neoplasie maligne. La classificazione dei casi usata per questa analisi è la stessa adottata per l'intera monografia (vd. «Materiali e metodi», pp. 14-24); tale scelta ha richiesto la selezione e la ricodifica dei dati del Mod.1.01 secondo ICC-3.<sup>3</sup>

I casi sono suddivisi nelle fasce di età 0-14 e 15-19 anni, per la diversa distribuzione dei tipi tumorali e per i peculiari percorsi diagnostico-terapeutici; vengono riportati anche i dati totali 0-19 anni utili alla programmazione sanitaria.

Il numero dei casi attesi di tumore maligno e i non maligni localizzati all'SNC per il triennio 2008-2010 è stato stimato in base ai tassi di incidenza del pool AIRTUM del periodo 2003-2008 applicati alla popolazione italiana per fasce di età (0-14, 15-19, 0-19 anni) e regione di residenza alla diagnosi. Gli intervalli di confidenza (IC) al 95% dei rapporti osservati/attesi (O/A) sono calcolati assumendo una distribuzione poissoniana degli osservati con media e varianza uguali.

## Risultati

Durante il triennio 2008-2010, risultano arruolati nel Registro Mod.1.01 4.776 casi (1.592/anno) con età alla diagnosi compresa tra 0 e 19 anni, affetti da tumore maligno e da tumori non maligni dell'SNC (tabella 1). Il numero dei casi attesi nello stesso periodo secondo le stime AIRTUM risulta pari a 6.691 (2.230/anno) per un rapporto O/A di 0,68 (IC95% 0,66-0,70). Tuttavia, questo rapporto risulta alquanto diverso a seconda delle fasce di età considerate: il rapporto, infatti, è vicino all'unità nella classe 0-14 anni (0,92; IC95% 0,90-0,95), mentre se ne discosta significativamente negli adolescenti (0,25; IC95% 0,23-0,27) con un deficit del 75%.

■ Nei bambini di età 0-14 anni si osservano rapporti O/A molto buoni per la maggior parte delle neoplasie più frequenti. Si registrano valori di poco superiori a 1,00 per leucemie, linfomi, neuroblastomi e tumori epatici, compresi tra 0,90 e 1,00 per tumori renali, sarcomi delle parti molli e tumori gonadici, e tra 0,70 e 0,90 per tumori del SNC, retinoblastomi e tumori ossei. Sempre nel caso dei bambini, si osserva un deficit significativo dei tumori più rari: tumori epiteliali, incluso il melanoma, e altre e non specificate neoplasie con rapporti O/A rispettivamente di 0,29 (IC95% 0,22-0,37) e 0,28 (IC95% 0,19-0,42).

■ Per gli adolescenti (15-19 anni di età) si osservano deficit importanti per la maggior parte delle sedi più frequenti: i tumori delle gonadi, i linfomi e i tumori dell'SNC presentano rapporti O/A compresi tra 0,14 e 0,31. Per tumori epatici, leucemie e sarcomi delle parti molli, i rapporti O/A risultano compresi tra 0,60 e 0,40. Il deficit O/A aumenta ulteriormente

at diagnosis of cases and is independent of the location of the AIEOP centre that recruited/treated the case.

Cases with non-malignant tumours of the central nervous system (CNS) were considered eligible, as well, since they show local aggressiveness that makes them potentially as invasive and lethal as malignant ones. Cancer types used in this analysis are those of the ICC-3,<sup>3</sup> as in all this monograph (see «Materials and methods», pp. 14-24); Model 1.01 data, which are coded according to an ad hoc system, were converted into ICC-3 codes. Cases are divided into two age groups: 0-14 and 15-19 years, due to different typical distributions of tumour types and specific diagnostic and therapeutic courses in the two groups; results for the whole 0-19 years group are also reported, because they are considered relevant for planning health care services.

The number of expected cases for the years 2008, 2009, and 2010 was calculated applying the AIRTUM average incidence rates in the period 2003-2008 to the Italian population by age group (0-14, 15-19, 0-19 years) and region of residence at diagnosis.

Ninety-five per cent confidence intervals for the observed/expected ratios (O/E) were calculated assuming a Poisson distribution of observed cases with mean and variance equal to expected cases.

## Results

During the period 2008-2010, 4,776 cases of malignant neoplasm or non-malignant CNS tumours were enrolled in the Model 1.01 registry (1,592 cases/year) (table 1). The number of expected cases in the same period estimated by AIRTUM rates was 6,691 (2,230/year) for an O/E ratio of 0.68 (95%CI 0.66-0.70), but unevenly distributed in the two age groups: the deficit was only 8% in children aged 0-14 years (O/E: 0.92; 95%CI 0.90-0.95), while it was 75% in adolescents (O/E: 0.25; 95%CI: 0.23-0.27).

■ O/E ratios close to one, implying very good coverage by the AIEOP centres, were observed in children for almost all common cancers: values were slightly above 1.00 for leukaemias, lymphomas, neuroblastoma and liver tumours, between 0.90 and 1.00 for renal tumours, soft tissue sarcomas, and gonadal tumours, and between 0.70 and 0.90 for CNS tumours, retinoblastoma, and bone tumours. Significant deficits were found only for rare epithelial tumours, including melanoma, and other and unspecified neoplasms, with ratios O/E equal to 0.29 (95%CI 0.22-0.37) and 0.28 (95%CI 0.19-0.42), respectively.

■ For adolescents (15-19 years of age) important deficits were estimated for most of the common sites: gonadal tumours, lymphomas, CNS tumours had an O/E ratio between 0.14 and 0.31. For liver tumours, leukaemia, and soft tissue sarcomas, O/E ratio ranged between 0.40 and 0.60. The deficit grew larger for rare cancers: the expected number of adolescents with epithelial tumours, including melanoma, estimated by AIRTUM data was 599, compared with 19 cases registered in AIEOP centres (O/E ratio: 0.03; 95%CI 0.02-0.05). Only cases of bone tumour or neuroblastoma treated in AIEOP centres

ICCC-3	0-14 YEARS			15-19 YEARS			0-19 YEARS		
	O	E	O/E (95%CI)	O	E	O/E (95%CI)	O	E	O/E (95%CI)
I Leukaemia	1 403	1 335	1.05 (1.00-1.11)	117	265	0.44 (0.37-0.53)	1 520	1 599	0.95 (0.90-1.00)
II Lymphoma	661	649	1.02 (0.94-1.10)	189	807	0.23 (0.20-0.27)	850	1 456	0.58 (0.55-0.62)
III Malignant tumours of the CNS	764	916	0.83 (0.78-0.90)	80	257	0.31 (0.25-0.39)	844	1 173	0.72 (0.67-0.77)
IV Neuroblastoma and other peripheral nervous cell tumours	366	329	1.11 (1.00-1.23)	6	6	1.00 (0.45-2.23)	372	335	1.11 (1.00-1.23)
V Retinoblastoma	75	96	0.79 (0.63-0.98)	0			75	96	0.79 (0.63-0.98)
VI Renal tumour	202	209	0.97 (0.84-1.11)	4	12	0.33 (0.13-0.89)	206	221	0.93 (0.81-1.07)
VII Hepatic tumour	56	48	1.16 (0.89-1.50)	6	11	0.55 (0.25-1.21)	62	59	1.05 (0.82-1.35)
VIII Malignant bone tumour	164	212	0.77 (0.66-0.90)	100	110	0.91 (0.75-1.11)	264	322	0.82 (0.73-0.92)
IX Soft tissue and other extraosseous sarcomas	253	268	0.95 (0.84-1.07)	63	150	0.42 (0.33-0.54)	316	418	0.76 (0.68-0.84)
X Germ cell tumour, trophoblastic tumour, and neoplasms of the gonads	121	128	0.94 (0.79-1.13)	32	236	0.14 (0.10-0.19)	153	365	0.42 (0.36-0.49)
XI Other malignant epithelial neoplasms and melanoma	59	206	0.29 (0.22-0.37)	19	599	0.03 (0.02-0.05)	78	806	0.10 (0.08-0.12)
XII Other and unspecified malignant neoplasms	26	92	0.28 (0.19-0.42)	10	51	0.20 (0.11-0.37)	36	142	0.25 (0.18-0.35)
All malignant tumours	4 150	4 488	0.92 (0.90-0.95)	626	2 504	0.25 (0.23-0.27)	4 776	6 992	0.68 (0.66-0.70)

**Tabella 1.** Rapporto fra il numero di casi osservati (O) registrati nell'archivio AIEOP Mod 1.01 nel periodo 2008-2010 in Italia e il numero di casi attesi (E – expected) in base ai tassi di incidenza AIRTUM dello stesso periodo, per tipo di tumore e fasce d'età (0-14, 15-19, 0-19).

**Table 1.** Ration between the number of observed cases (O) recorded in the AIEOP Mod. 1.01 archive in the period 2008-2010 in Italy and the number of expected cases (E) based on the AIRTUM incidence rates during the same period, by type of cancer and age (0-14, 15-19, and 0-19 years).

per neoplasie rare: i dati AIRTUM stimano un atteso di 599 adolescenti, contro i 19 registrati dai centri AIEOP, affetti da tumori epiteliali, incluso il melanoma (0,03; IC95% 0,02-0,05).

Si registra invece una buona concordanza tra casi osservati e casi attesi solo per i tumori ossei (0,91; IC95% 0,75-1,11) e per i neuroblastomi (1,00; IC95% 0,45-2,23).

L'analisi per singole regioni di residenza e loro aggregazione in macroaree (tabella 2) evidenzia un rapporto O/A per i bambini (0-14 anni) e gli adolescenti (15-19 anni), globalmente considerati, molto simile nelle varie aree geografiche: 0,64 (IC95% 0,62-0,67) per il Nord, 0,70 (IC95% 0,66-0,75) per il Centro, 0,63 (IC95% 0,60-0,66) per il Sud e le Isole. Tuttavia, alcune regioni fanno registrare un O/A basso con IC95% significativamente inferiore a 1,00, come Trentino-Alto Adige, Basilicata e Sicilia, dove il rapporto O/A è inferiore a 0,60; la Valle d'Aosta, al contrario, mostra il valore più elevato, pari a 0,94.

Nella fascia di età 0-14 anni, il rapporto O/A è pari a 0,95 per il Nord, 0,93 per il Centro e 0,89 per il Sud e Isole. In particolare per Piemonte, Valle d'Aosta, Friuli Venezia Giulia, Toscana, Umbria, Marche e Molise l'osservato è uguale all'atteso. Fanno eccezione i bambini residenti in Basilicata (0,77) e Trentino-Alto Adige (0,57) dove il rapporto O/A risulta statistica-

were close to the total number expected in the population: O/E: 0.91 (95%CI 0.75-1.11) and O/E: 1.00 (95%CI 0.45-2.23) respectively.

Table 2 shows analyses by region and macroarea of residence. O/E ratios for all ages were very similar in the various areas: 0.64 (95%CI 0.62-0.67) in Northern Italy, 0.70 (95%CI 0.66-0.75) in Central Italy, and 0.63 (95%CI 0.60-0.66) in the South and Islands. A statistically significant deficit of cases treated in AIEOP centres was found for residents in Trentino-Alto Adige, Basilicata, and Sicilia, where the O/E ratio was less than 0.60; the highest value (0.94) was found for Valle d'Aosta.

In the age group 0-14 years the O/E ratio was 0.95 for northern regions, 0.93 for central regions and 0.89 for the South and Islands. In particular, the observed number of cases was equal to the number expected for residents in Piedmont, Valle d'Aosta, Friuli Venezia Giulia, Toscana, Umbria, Marche, Molise. Exceptions were the regions of Basilicata and Trentino-Alto Adige, where the O/E ratio was significantly lower than 1, namely 0.77 and 0.57, respectively. For the 15-19 years age group, the O/E ratio was equal to 0.29 in the North, 0.27 in Central Italy and 0.21 in the South and Islands, ranging from a minimum of 0.07 for Trentino-Alto Adige to a maximum of 0.45 for Friuli Venezia Giulia. These deficits are all statistically significant.

REGION/MACROAREA	0-14 YEARS			15-19 YEARS			0-19 YEARS		
	O	E	O/E (95%CI)	O	E	O/E (95%CI)	O	E	O/E (95%CI)
Piemonte	337	300	1.12 (1.01-1.25)	52	156	0.33 (0.25-0.44)	389	456	0.85 (0.77-0.94)
Valle D'Aosta	12	9	1.29 (0.73-2.27)	1	5	0.22 (0.03-1.58)	13	14	0.94 (0.55-1.62)
Lombardia	689	731	0.94 (0.88-1.02)	115	361	0.32 (0.27-0.38)	804	1 091	0.74 (0.69-0.79)
Liguria	87	97	0.89 (0.72-1.10)	11	53	0.21 (0.11-0.37)	98	151	0.65 (0.53-0.79)
Trentino Alto Adige	49	87	0.57 (0.43-0.75)	3	45	0.07 (0.02-0.21)	52	131	0.40 (0.30-0.52)
Veneto	335	368	0.91 (0.82-1.01)	56	186	0.30 (0.23-0.39)	391	554	0.71 (0.64-0.78)
Friuli Venezia Giulia	84	81	1.04 (0.84-1.28)	19	42	0.45 (0.29-0.71)	103	123	0.84 (0.69-1.02)
Emilia-Romagna	277	303	0.92 (0.81-1.03)	29	146	0.20 (0.14-0.29)	306	449	0.68 (0.61-0.76)
<b>NORTH</b>	<b>1 870</b>	<b>1 976</b>	<b>0.95</b> <b>(0.90-0.99)</b>	<b>286</b>	<b>994</b>	<b>0.29</b> <b>(0.26-0.32)</b>	<b>2 156</b>	<b>3 346</b>	<b>0.64</b> <b>(0.62-0.67)</b>
Toscana	248	248	1.00 (0.88-1.13)	42	129	0.33 (0.24-0.44)	290	377	0.77 (0.69-0.86)
Umbria	66	61	1.08 (0.85-1.38)	11	33	0.34 (0.19-0.61)	77	94	0.82 (0.66-1.03)
Marche	110	110	1.00 (0.83-1.20)	16	60	0.27 (0.16-0.43)	126	170	0.74 (0.62-0.88)
Lazio	358	419	0.85 (0.77-0.95)	53	228	0.23 (0.18-0.30)	411	647	0.64 (0.58-0.70)
<b>CENTRE</b>	<b>782</b>	<b>838</b>	<b>0.93</b> <b>(0.87-1.00)</b>	<b>122</b>	<b>450</b>	<b>0.27</b> <b>(0.23-0.32)</b>	<b>904</b>	<b>1 288</b>	<b>0.70</b> <b>(0.66-0.75)</b>
Abruzzo	72	93	0.78 (0.62-0.98)	19	56	0.34 (0.22-0.53)	91	149	0.61 (0.50-0.75)
Molise	23	22	1.07 (0.71-1.61)	5	14	0.35 (0.15-0.84)	28	36	0.78 (0.54-1.13)
Campania	483	515	0.94 (0.86-1.03)	63	319	0.20 (0.15-0.25)	546	834	0.65 (0.60-0.71)
Puglia	304	325	0.93 (0.84-1.05)	44	203	0.22 (0.16-0.29)	348	529	0.66 (0.59-0.73)
Basilicata	33	43	0.77 (0.55-1.09)	5	29	0.17 (0.07-0.42)	38	71	0.53 (0.39-0.73)
Calabria	139	154	0.90 (0.76-1.06)	34	103	0.33 (0.24-0.46)	173	257	0.67 (0.58-0.78)
Sicilia	346	413	0.84 (0.75-0.93)	36	264	0.14 (0.10-0.19)	382	677	0.56 (0.51-0.62)
Sardegna	98	110	0.89 (0.73-1.09)	12	71	0.17 (0.10-0.30)	110	180	0.61 (0.51-0.74)
<b>SOUTH AND ISLANDS</b>	<b>1 498</b>	<b>1 674</b>	<b>0.89</b> <b>(0.85-0.94)</b>	<b>218</b>	<b>1 060</b>	<b>0.21</b> <b>(0.18-0.23)</b>	<b>1 716</b>	<b>2 734</b>	<b>0.63</b> <b>(0.60-0.66)</b>
<b>ITALY</b>	<b>4 150</b>	<b>4 488</b>	<b>0.92</b> <b>(0.90-0.95)</b>	<b>626</b>	<b>2 503</b>	<b>0.25</b> <b>(0.23-0.27)</b>	<b>4 776</b>	<b>6 991</b>	<b>0.68</b> <b>(0.66-0.70)</b>

**Tabella 2.** Numero di casi con tumore maligno e non maligno dell'SNC osservati (O) nel periodo 2008-2010 nel registro AIEOP Mod 1.01, confrontati con il numero di casi incidenti attesi (E – expected) in base ai tassi del pool AIRTUM nello stesso periodo, rapporto O/E e suoi intervalli di confidenza al 95% (IC95%), per regione di residenza alla diagnosi e fasce d'età (0-14, 15-19, 0-19).

**Table 2.** Number of cases with malignant and non-malignant CNS tumours observed (O) in the period 2008-2010 in the AIEOP Mod 1.01 archive, compared with the number of incident cases expected (E) at the AIRTUM pool rates during the same period, ratio O/E and its 95% confidence interval (95%CI), by region of residence at diagnosis and age group (0-14, 15-19, and 0-19 years).



mente inferiore all'unità. Per la fascia di età 15-19 anni, il rapporto O/A è pari a 0,29 per il Nord, 0,27 per il Centro e 0,21 per il Sud e Isole, variando da un minimo dello 0,07 per il Trentino-Alto Adige a un massimo dello 0,45 per il Friuli Venezia Giulia, questi deficit sono tutti statisticamente significativi.

## Conclusioni

Il Mod.1.01 ha raggiunto uno dei suoi principali obiettivi, verificando che la potenzialità di reclutamento dei casi affetti da tumore di età 0-19 anni da parte dei 54 centri aderenti all'AIEOP risulta essere complessivamente pari al 68% dell'atteso nazionale secondo i dati AIRTUM. La capacità dei centri AIEOP di attrarre i bambini di età 0-14 anni con tumori risulta assai soddisfacente (92%); al contrario è molto bassa (25%) per i casi di età 15-19 anni. Risultati simili sono stati riscontrati da altri gruppi cooperatori presenti nei Paesi occidentali<sup>4,5</sup> e sono migliori di quelli riportati in precedenza per l'Italia.<sup>6</sup> Deficit importanti negli adolescenti si osservano anche nel caso dei tumori più frequenti in questa fascia di età, quali i linfomi, i tumori dell'SNC e i tumori gonadici. Le uniche due eccezioni sono i tumori ossei e i neuroblastomi con rapporti O/A soddisfacenti per i quali esistono due centri AIEOP specializzati e dedicati a questa fascia d'età; mentre sono assenti, per motivi assistenziali e culturali, centri di riferimento nazionali per altri tipi di neoplasie.

Nei bambini, per i quali la copertura dei centri AIEOP è nel complesso molto buona, si rilevano pochi rapporti O/A bassi, osservabili fra i tumori più rari in età pediatrica, quali tumori epiteliali e melanoma. Tali patologie tendono quindi a essere trattate probabilmente in strutture non AIEOP.

L'analisi per area di residenza non mostra differenze marcate, né globalmente né nelle due classi di età. L'area del Sud e delle Isole fa registrare i rapporti O/A più bassi in entrambe le classi di età. Viceversa il Nord ha i rapporti O/A più alti in tutti e due i gruppi d'età.

La Valle d'Aosta risulta la regione con il rapporto O/A più alto (0,94); il Trentino-Alto Adige risulta quella con il rapporto O/A più basso in entrambi i gruppi d'età, a causa probabilmente della forte spinta migratoria verso centri esteri di madrelingua tedesca che determina un deficit di reclutamento così evidente. Risultano invece insoddisfacenti i rapporti O/A globali per Basilicata e Sicilia, dove si intrecciano complesse interazioni tra fattori assistenziali e culturali, mentre va osservato che il Friuli Venezia Giulia è la regione con il più elevato rapporto O/A per gli adolescenti (pur inferiore al 50%), forse grazie a una più capillare informazione sul territorio da parte dei centri AIEOP presenti in questa regione.

Va osservato infine che il deficit fra gli adolescenti (75%) nel periodo considerato (2008-2010), pur rimanendo notevole, risulta inferiore a quello riportato in uno studio precedente relativo al periodo 2001-2006 (che era pari a 90%); tale miglioramento è dovuto principalmente all'aumento

## Conclusions

*Thanks to the Model 1.01 registry, it has been assessed that recruitment potential of cancer cases involving subjects aged 0-19 years by the 54 centres in the AIEOP network appears to be 68% of the expected, according to data from the AIRTUM population-based registries. The number of children aged 0-14 years diagnosed and/or treated in one of the AIEOP centres is satisfactory (92% of the total expected). Conversely, it remains very low for cases aged 15-19 years (only 25% of the total expected), despite some improvement.<sup>6</sup> These figures are similar to those found by other cooperative groups in Western Countries.<sup>4,5</sup>*

*Low recruitment among adolescents is probably due to the lack of sufficient referral centres in the Country devoted to this age group; only two such centres are operative (both part of the AIEOP network) and are specialized in the treatment of bone tumours and neuroblastoma. Indeed, the O/E ratio is very good in adolescents only for these two types of neoplasm. The deficit of recruitment recorded in adolescents is particularly marked even for the most frequent tumours in this age group, such as lymphomas, tumours of the central nervous system, and gonadal tumours.*

*Although children show an excellent O/E ratio for the majority of the diseases, we report an important deficit for epithelial tumours and melanoma, neoplasms which are among the rarest in children but common in adults, indicating that a majority of these cases are probably treated in oncology departments for adults.*

*Analyses by area of residence showed no significant differences in either age group. The lowest O/E ratio was observed for the South of Italy and Islands, the highest for Northern Italy in both age groups.*

*Valle d'Aosta was the region with the highest O/E ratio (0.94), while Trentino-Alto Adige was the region with the lowest, in both children and adolescents, probably because German native speakers were attracted by German-speaking German and Swiss centres. Very low O/E ratios were observed for residents in Basilicata and Sicilia, owing to complex interactions between welfare and cultural factors, while Friuli Venezia Giulia was the region with the highest O/E ratio for adolescents (although still less than 50%), probably due to the better connection between primary care and AIEOP centres in this region.*

*Finally, it should be noted that the 75% deficit observed among adolescents in the period considered (2008-2010) is lower than that reported in a previous study that covered 2001-2006, when 90% of these cases were treated outside the AIEOP network.<sup>6</sup>*

*The different results observed in the two age groups considered reflect the characteristics of the AIEOP centres which, until recently, have directed their attention almost exclusively to paediatric cancer, due to eligibility to protocols restricted to children under 15 years, but also to specific indications of the centre's administrative authorities, which permit admission of paediatric patients only, as shown in a recent study.<sup>7</sup>*

*Children and adolescents have peculiar and very different diagnostic/therapeutic needs. Over thirty years, AIEOP centres*

dei tumori ossei osservati, coinciso con l'adesione all'AIEOP del suddetto centro specializzato in questa patologia.<sup>6</sup>

La diversità di risultati riscontrata nelle due classi di età considerate riflette tuttavia le caratteristiche dei centri AIEOP che, fino a tempi recenti, hanno concentrato la propria attività sull'età pediatrica, a causa dell'estrazione principalmente pediatrica della maggior parte dei centri aderenti, e per indicazioni specifiche delle amministrazioni sanitarie, che limitano l'accesso ai soli pazienti pediatrici, come risulta da un recente studio AIEOP.<sup>7</sup> Bambini e adolescenti seguono percorsi diagnostici/terapeutici peculiari e assai diversi. I centri AIEOP sono caratterizzati da una trentennale elevata professionalità nel trattamento dei bambini affetti da neoplasia: qui, i pediatri oncologi e tutte le altre figure professionali coinvolte nel percorso assistenziale integrato si fanno carico delle numerose problematiche cliniche, sociali e psicologiche di questi piccoli pazienti e delle loro famiglie in setting clinici specifici.

Al contrario, la maggior parte degli adolescenti che non afferisce ai centri AIEOP si rivolge ai centri di oncologia ed ematologia dell'adulto. Come riportato dalla letteratura, tranne per alcune patologie selezionate, nella maggior parte dei casi, questo potrebbe comportare un trattamento non ottimale per i pazienti appartenenti a questa fascia d'età, con risultati peggiori rispetto a quelli ottenuti con protocolli pediatrici eseguiti in centri specifici.<sup>7</sup>

Dal 2010, l'AIEOP ha istituito un "comitato adolescenti" allo scopo di affrontare questo tema e incrementare l'accesso dei pazienti adolescenti ai reparti e ai protocolli clinici di oncoematologia pediatrica. Le iniziative, in parte già attivate o in via di attivazione, dovrebbero garantire che anche i pazienti di questa età possano contare, al pari dei pazienti pediatrici, su trattamenti omogenei e attuali, con la possibilità di superare quel divario che attualmente li pone ai confini tra la medicina pediatrica e quella dell'adulto.

*have developed a high degree of specialization in the treatment and care of paediatric cancer. In its centres, paediatricians, oncologists and other professionals offer an integrated course of care that deals with the many clinical, social, and psychological problems of these young patients and their families, in specific clinical settings.*

*In contrast, the majority of adolescents who are not referred to AIEOP centres are managed in departments of oncology and haematology for adults. This is not good policy, since it is well documented that, with few exceptions, the outcome of adult-type management applied to adolescents is inferior to that of paediatric protocols.<sup>7</sup>*

*In 2010, AIEOP established an Adolescent Working Group that shall propose means to improve access of patients in their teens to specialized departments and clinical trials of paediatric oncohaematology. The initiatives proposed, some of which have already been implemented, aim to ensure that all adolescent cases, like paediatric patients, receive homogeneous and up-to-date treatments, closing the current gap between paediatric and adult-age medicine.*

## BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. Pession A, Rondelli R. Collection and transfer of data: the AIEOP model. *Bone Marrow Transplant* 2008;41 Suppl 2:S35-8.
2. Pession A, Dama E, Rondelli R et al; Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology. Survival of children with cancer in Italy, 1989-98. A report from the hospital based registry of the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology (AIEOP). *Eur J Cancer* 2008;44(9):1282-9.
3. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures - Report 2008. Childhood Cancer: incidence, survival, trends. *Epidemiol Prev* 2008;32(2) Suppl 2:1-112.
4. Bleyer WA, Tejeda H, Murphy SB et al. National cancer clinical trials: children have equal access; adolescents do not. *J Adolesc Health* 1997;21(6):366-73.
5. Bleyer WA. Cancer in older adolescents and young adults: epidemiology, diagnosis, treatment, survival, and importance of clinical trials. *Med Pediatr Oncol* 2002;38(1):1-10.
6. 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. Epub 2009 Jan 8.
7. Ferrari A, Aricò M, Dini G, Rondelli R, Porta F. Upper age limits for accessing pediatric oncology centers in Italy: a barrier preventing adolescents with cancer from entering national cooperative AIEOP trials. *Pediatr Hematol Oncol* 2012;29(1):55-61. Epub 2011 Jun 27.

## Capitolo 2.4.2

# La migrazione sanitaria nei centri AIEOP

## Patient migration toward AIEOP centres

### Introduzione

Con il termine «migrazione sanitaria» si intende comunemente il ricovero in una struttura ospedaliera localizzata in una regione (o nazione) diversa rispetto a quella di residenza; rappresenta un fenomeno alquanto rilevante in termini quantitativi: infatti interessa l'8,3% della popolazione infantile, valore lievemente superiore a quello relativo a tutta la popolazione (7,7%). Inoltre, essendo un indicatore dei LEA che le regioni sono tenute ad assicurare e un possibile indicatore di disuguaglianza nell'accesso ai servizi, interessa la programmazione sanitaria.

La migrazione sanitaria si può classificare in 3 categorie:

1. migrazione motivata da ragioni sanitarie oggettive (centri di alta specialità o per il trattamento di malattie rare come i tumori pediatrici);
2. migrazione di base dovuta a esigenze geografiche e viarie e/o familiari oppure che ha radici storiche (migrazione dalle regioni meridionali verso il Centro-Nord);
3. migrazione evitabile, le cui cause sono da ricercarsi in una carenza (anche di informazioni) o inefficienza delle strutture locali con relativa sfiducia degli utenti.

Da un'analisi del Censis effettuata nel 2005 sui motivi della migrazione sanitaria, i 2/3 degli intervistati hanno individuato come causa principale la ricerca della qualità, cioè la volontà di avvalersi di strutture e personale medico di più alto livello. Solo una piccola percentuale ha associato la migrazione a motivi familiari, geografici o a carenze strutturali locali.

Va ricordato, infine, che la migrazione sanitaria non sempre e non necessariamente rappresenta un fenomeno negativo o preoccupante. In alcuni casi, come la diagnosi e la terapia di malattie rare, quali i tumori pediatrici, o nel caso di prestazioni che richiedono un volume adeguato di casi per assicurare qualità ed efficienza, è ragionevole favorire la concentrazione dei pazienti presso strutture di riferimento specializzate.

Questo è quanto accade in Italia nel caso della diagnosi e della terapia dei tumori pediatrici, dove esiste una rete di centri che fa capo all'Associazione italiana di ematologia e oncologia pediatrica (AIEOP). Attualmente questi centri sono 54, presenti su quasi tutto il territorio nazionale (tranne in Valle d'Aosta, Molise e Basilicata), la metà dei quali si trovano nel Nord Italia (26 centri), 13 al Centro e 15 al Sud.

### Introduction

*The term «patient migration» is commonly used to describe when patients seek inpatient services in other regions (or Countries) from where they live. It is quite a relevant phenomenon in Italy, involving 8.3% of paediatric patients, a slightly higher percentage than that of the general population (7.7%). This has a considerable impact on health planning, since it is an indicator of the essential levels of assistance (LEA) that regions are required to ensure, and a possible indicator of inequality in access to healthcare services. Patient migration can be divided into three categories:*

1. *migration prompted by objective healthcare reasons (toward highly specialized centres, or for treatment of rare diseases such as paediatric cancer);*
2. *basic migration due to geographical location (e.g., when the nearest hospital lies in a neighbouring region) and road connections, family reasons, or historically rooted migration (as from the Southern regions to the Centre-North of Italy);*
3. *avoidable migration, the causes of which lie in lack of information, total lack or inefficiency of local hospitals, and consequent mistrust of recipients.*

*In a 2005 Censis study on the reasons behind patient migration, two thirds of respondents declared their primary reason was search for quality, i.e., the desire to make use of higher quality hospital facilities and medical personnel. Only for a small percentage migration was due to family reasons, geographical reasons, or local hospital inadequacy.*

*Finally, it must be borne in mind that patient migration is not always necessarily a negative, troublesome phenomenon. In certain cases, as in diagnosis and treatment of rare diseases, such as paediatric cancer, or services that require an adequate volume of cases to ensure quality and effectiveness, it is reasonable to favour concentration of these patients in specialized referral centres.*

*This is the case of childhood cancer diagnosis and treatment in Italy, where a network of centres is managed by the Italian paediatric haematology and oncology association (AIEOP). Currently, there are 54 AIEOP centres, present almost throughout the whole Country (except in Valle d'Aosta, Molise, and Basilicata); half of them (26 centres) are in Northern Italy, 13 in Central Italy, and 15 in Southern Italy.*

### Patient migration in AIEOP centres

*One of the goals of the Mod. 1.01 form, which has been used*

### La migrazione sanitaria nei centri AIEOP

Uno degli obiettivi della scheda Mod. 1.01, utilizzata dal 01.01.1989 dai centri AIEOP per la registrazione di tutti i nuovi casi di tumore maligno in età pediatrica da loro diagnosticati, è la valutazione della migrazione extraregionale per la diagnosi e la terapia in un centro AIEOP di una regione diversa da quella di residenza quale indicatore che riflette l'assistenza offerta dalla rete dei centri AIEOP.

L'analisi del fenomeno migratorio ha riguardato esclusivamente i casi in età pediatrica (0-14 anni); è ancora in corso la stessa analisi sugli adolescenti che afferiscono ai centri AIEOP. Analizzando i 12.748 casi in età pediatrica affetti da tumore maligno diagnosticati dai centri AIEOP nel periodo 2001-2010, la migrazione extraregionale ha interessato il 23,6% dei casi nel quinquennio 2001-2005 e il 20,5% dei casi in quello successivo (2006-2010), registrando quindi una riduzione, seppure non significativa, del 3,1%. Nel periodo 2006-2010, tra le regioni del Nord, solo il Trentino ha presentato un valore superiore alla media nazionale, mentre il valore più basso si è osservato in Liguria, Lombardia e Veneto, con circa il 7%. Tra le regioni del Centro, la Toscana e il Lazio hanno fatto registrare i valori più bassi, con 5,9% e 8,7% rispettivamente. Al contrario, in tutte le altre regioni del Centro-Sud, tranne le Marche, la migrazione è risultata sempre superiore alla media nazionale, con i valori più elevati in Umbria (41,4%), Abruzzo (63,2%) e Calabria (43,2%) (tabella 1).

Considerando la patologia, nel caso di leucemie e linfomi (LL) si nota che la migrazione media nel periodo 2006-2010 risulta globalmente dell'11,3%, più bassa al Nord e al Centro (mediamente dell'8-9%) rispetto al Sud (15%). Per i tumori solidi (TS), la migrazione media globale è del 28,4%, con il 17% al Nord, il 24% al Centro, mentre al Sud interessa quasi il 50% dei casi, valore comunque inferiore rispetto a quello del quinquennio precedente (figura 1).

È interessante notare che se consideriamo il livello regionale la migrazione è pari al 20,5%, se invece consideriamo l'area geografica di residenza (Nord, Centro e Sud) vediamo che questa scende al 14,2%. Analizzando il dato per singola area geografica, la migrazione extra-area risulta del 3,3% al Nord e dell'8,1% al Centro: quindi i 3/4 della migrazione al Nord e la metà al Centro avviene in centri della stessa area geografica; si osserva circa lo stesso valore per le regioni del Sud, il che indica che oltre 1/3 dei casi residenti in regioni del Sud si è spostato quasi esclusivamente verso centri di altre aree geografiche.

Se si analizzano i flussi migratori verso le diverse aree geografiche per ciascuna delle 8 regioni con valori globali di migrazione superiori alla media nazionale, si vede come la maggior parte dei casi migrati residenti in Trentino si sono rivolti a centri AIEOP del vicino Veneto, così come dall'Umbria e dall'Abruzzo si sono spostati verso centri AIEOP della regione Lazio loro confinante; anche nel caso dei residenti nelle Regioni Campania, Puglia e Calabria la maggior parte dei casi migrati

since 01.01.1989 by AIEOP centres to record all new cases of childhood cancer diagnosed in AIEOP centres, was that of assessing cross-regional migration for diagnosis and treatment in an AIEOP centre in a different region from the region of residence, as an indicator that reflects the situation of care/offer of the AIEOP centre network.

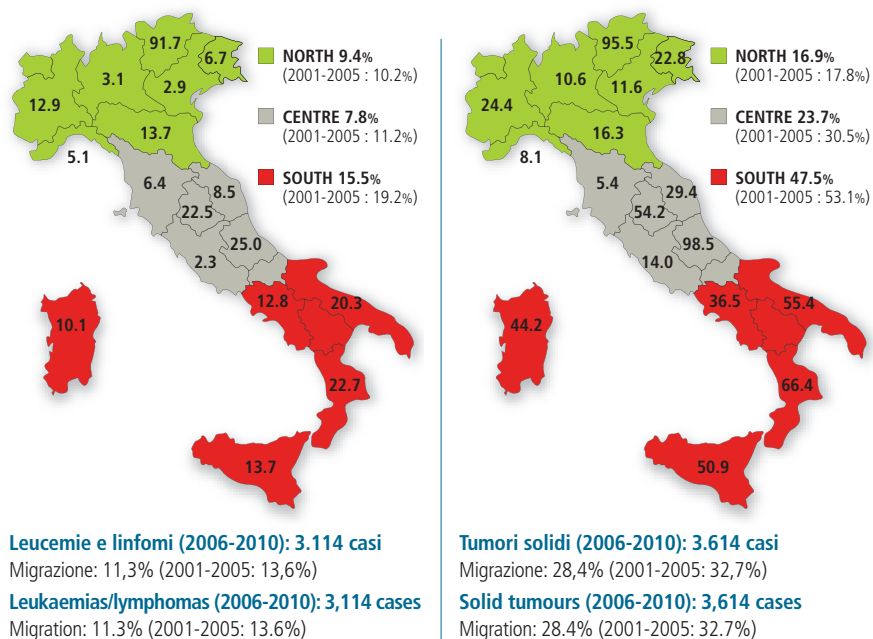
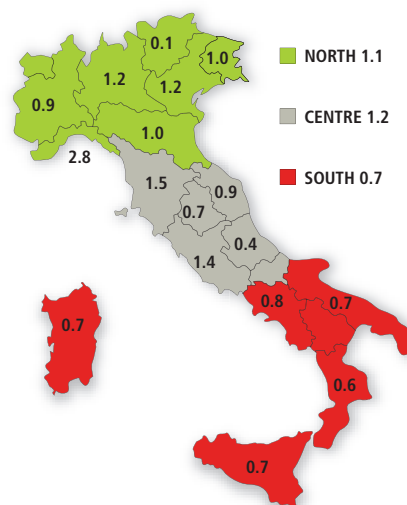
Migration was studied exclusively in paediatric cases (age 0-14), whereas a similar study on adolescents treated at AIEOP centres is still underway. Analyzing the 12,748 cases of children with malignant tumours who were diagnosed in AIEOP centres in the period 2001-2010, extra-regional migration involved 23.6% of cases in the five-year time period 2001-2005, and 20.5% of cases during the next five years (2006-2010), showing a slight reduction (3.1%). In the period 2006-2010, among the Northern regions, only Trentino had a higher rate than the national mean, while the lowest rate was observed in Liguria, Lombardia, and Veneto, all around 7%. Among the central regions, Toscana and Lazio had the lowest rates, 5.9% and 8.7%, respectively. For all other regions of the Centre-South, except Marche, migration was higher than the national mean, with higher levels in Umbria (41.4%), Abruzzo (63.2%), and Calabria (43.2%) (table 1).

Considering single types of disease, in the case of leukaemias and lymphomas (LL) we observed a mean migration in the period 2006-2010 of 11.3% overall, lower in the North and Centre (on average 8%-9%) compared to the South (15%). In the case of solid tumours (ST), overall average migration was 28.4%, with 17% in the North, 24% in the Centre, while in the South it involved almost 50% of cases, which is, in any case, a lower percentage than in the previous five-year period (figure 1).

REGION	MIGRATION % (STANDARD ERROR)		DIFFERENCE %
	2001-2005	2006-2010	
Piemonte	17.1 (3.3)	19.4 (3.3)	+ 2.3
Lombardia	6.7 (1.6)	7.1 (1.5)	+ 0.4
Trentino	92.1 (6.1)	93.5 (5.0)	+ 1.4
Veneto	8.4 (2.4)	7.2 (2.1)	- 1.2
Friuli	18.5 (6.7)	15.8 (6.1)	- 2.6
Liguria	11.0 (5.1)	7.0 (4.0)	- 4.0
Emilia-Romagna	22.0 (4.2)	15.3 (3.3)	- 6.7
Toscana	12.6 (3.5)	5.9 (2.3)	- 6.8
Umbria	36.9 (9.3)	41.4 (9.7)	+ 4.5
Marche	28.9 (7.3)	19.2 (6.0)	- 9.7
Lazio	8.7 (2.4)	8.7 (2.3)	-
Abruzzo	64.9 (7.5)	63.2 (8.5)	- 1.7
Campania	31.1 (3.4)	25.6 (3.0)	- 5.4
Puglia	46.8 (4.4)	38.6 (4.3)	- 8.2
Calabria	40.7 (6.6)	43.2 (6.3)	+ 2.4
Sicilia	34.5 (3.8)	32.5 (3.8)	- 2.0
Sardegna	34.4 (7.4)	26.9 (6.6)	- 7.5
Italy	23.6 (1.0)	20.5 (0.9)	- 3.1

Tabella 1. Migrazione extraregionale per periodo di diagnosi.

Table 1. Extra-regional migration by period of diagnosis.

**Figura 1.** Migrazioni extraregionali per patologia.**Figure 1.** Extra-regional migration, by disease.**Figura 2.** Rapporto casi trattati sui casi residenti (2006-2010).**Figure 2.** Treated cases-resident cases ratio (2006-2010).

si è rivolta a centri AIEOP del Lazio (dal 6% al 16%), regione comunque vicina se non addirittura confinante.

Nelle 3 regioni dove non sono presenti centri AIEOP, si vede come la migrazione dei casi sia avvenuta principalmente verso centri AIEOP di regioni limitrofe o comunque non troppo distanti. In Valle d'Aosta il 77% dei casi è migrato in Piemonte e il 18% in Liguria, dal Molise il 62% dei casi è migrato nel Lazio e il 22% in Abruzzo, dalla Basilicata il 36% dei casi è migrato nel Lazio e il 34% in Puglia.

Al contrario, esistono dei flussi di migrazione «a distanza». Una quota variabile dal 6% al 12% dei residenti nelle regioni Campania, Puglia e Calabria si è rivolta a centri AIEOP della Lombardia; in Sicilia e in Sardegna la maggior parte dei residenti migrati (11-13%) si è rivolta al centro AIEOP della Liguria. Nel complesso, la capacità di farsi carico del trattamento di un numero maggiore di soggetti oltre il proprio bacino d'utenza, espressa anche come rapporto di casi trattati su casi residenti, è risultata più elevata in alcune regioni del Nord (soprattutto Liguria, Lombardia e Veneto) e del Centro (Toscana e Lazio), regioni che hanno così dimostrato una maggior attrazione dei propri centri (figura 2).

## Conclusioni

Nell'AIEOP la migrazione extraregionale per la diagnosi e/o il trattamento dei casi in età pediatrica si è ridotta in modo significativo nel tempo (dal 25,5% nel periodo 1989-2000 al 22,0% nel 2001-2010;  $p < 0,005$ ), forse per un miglioramento dell'organizzazione dei centri, della collaborazione con i pediatri di famiglia e della fiducia delle famiglie nei centri locali.

*It is worth noting that if we consider regions migration is 20.5%, if we consider the geographical area of residence (North, Centre, and South) the rate drops to 14.2%. Analyzing the data by single geographical area, migration outside the area is 3.3% in the North and 8.1% in the Centre, so 3/4 of migration in the North, and 1/2 in the Centre takes place within the same geographical area; a similar rate is observed in the Southern regions, which shows that over 1/3 of cases residing in southern regions moved almost exclusively towards AIEOP centres in other geographical areas.*

*If we analyze migration flows for each of the 8 regions with overall levels of migration higher than the national average, we observe that most migration cases resident in Trentino migrated to AIEOP centres in nearby Veneto, as likewise patients from Umbria and Abruzzo sought out AIEOP centres in neighbouring Lazio; even in the cases of patients resident in Campania, Puglia, and Calabria, most migration cases opted for AIEOP centres in Lazio (between 6% and 16%), which is a close or even neighbouring region.*

*In the three regions where no AIEOP centres are present, migration occurred mainly towards AIEOP centres in neighbouring or nearby regions. In Valle d'Aosta 77% of cases migrated to Piedmont and 18% to Liguria, from Molise 62% of cases moved to Lazio and 22% to Abruzzo, from Basilicata 36% of cases moved to Lazio and 34% to Puglia.*

*On the other hand, there are also distant migration flows. Between 6% and 12% of patients resident in Campania, Puglia, and Calabria sought care in AIEOP centres in Lombardia; in Sicilia and Sardegna most residents who sought care elsewhere (11-13%) went to the AIEOP centre in Liguria.*

Nel periodo 2006-2010, l'ultimo preso in considerazione, il fenomeno migratorio interessa mediamente il 20% dei pazienti residenti nelle 17 regioni italiane dove sono presenti centri AIEOP, e risulta maggiore al Sud e Isole (32%), con punte superiori al 50% in Trentino e Abruzzo.

L'analisi dei casi che afferiscono ai centri AIEOP riguarda la gran parte dei pazienti che in Italia si ammala di tumore in età pediatrica. Tuttavia rimane da valutare il fenomeno migratorio che interessa i casi che si rivolgono a centri italiani non AIEOP o centri esteri, analisi che richiederebbe la realizzazione di uno studio ad hoc e il contributo dei registri tumori aderenti all'AIRTUM. Quindi, seppur ridotta nel tempo, permane una certa quota di migrazione interna, le cui cause possono essere facilmente identificabili:

- la migrazione motivata dalla **ricerca di specializzazione elevata**, che spinge i casi verso centri che si sono specializzati nella cura di particolari patologie;

- una migrazione da **carenza strutturale relativa**, come nel caso di Trentino e Abruzzo, o da **carenza assoluta**, per la totale mancanza di centri AIEOP in alcune regioni, che rende la migrazione extraregionale obbligatoria.

Esiste ancora una quota rilevante e residua di migrazione **elettiva**, che interessa soprattutto pazienti residenti nella macroarea Sud e Isole, motivata da carenze organizzative che hanno creato una sfiducia storica nei centri delle regioni di origine. Su questi fenomeni, solo in parte motivati da residue carenze oggettive, l'AIEOP non ha oggi gli strumenti per intervenire efficacemente. Un miglior coordinamento tra i suoi centri potrebbe contribuire a ridurre la migrazione cosiddetta «evitabile»; ma la soluzione del problema sta verosimilmente nella pianificazione di interventi volti alla definizione di una più omogenea rete oncologica pediatrica nazionale, che garantisca ai pazienti la maggiore qualità possibile all'interno di un'area almeno macroregionale che riduca i flussi migratori motivati. Non va trascurato che l'attuale organizzazione aziendale della sanità pubblica potrebbe creare interessi in conflitto con questo percorso virtuoso, nella misura in cui le strutture oncematologiche saranno considerate eccellenti e produttive anche sulla base della loro capacità di attrazione di pazienti extraregionali. In un contesto complesso e delicato come quello presentato, scelte tecniche e politiche andranno considerate e compenstrate, auspicabilmente con la partecipazione attiva dei tecnici di settore.

## BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. Ministero della salute. *Caratteristiche dell'ospedalizzazione pediatrica in Italia*. Roma, 2004. Disponibile nel sito web <http://www.salute.gov.it/ricoveriOspedaliari/newsRicovertiOspedaliari.jsp?id=735&menu=inevidenza&lingua=italiano>
2. Centro studi investimenti sociali. *Il sistema del welfare*. 39° Rapporto sulla situazione sociale del Paese/2005. Roma, CENSIS, 2005.
3. Centro studi investimenti sociali. *Il sistema del welfare*. 45° Rapporto sulla situazione sociale del Paese/2011. Roma, CENSIS, 2011.

*Overall, the capacity to cope with a burden of treatment involving more patients than those in their catchment area, which can be expressed as a ratio of resident cases out of treated cases, was higher in a number of Northern regions (Liguria, Lombardia, and Veneto, in particular) and central regions (Toscana and Lazio): these regions thus proved to have more attractive centres (figure 2).*

## Conclusions

*Extra-regional migration for diagnosis and/or treatment of childhood cases in AIEOP declined significantly over time (from 25.5% in 1989-2000 to 22.0% in 2001-2010;  $p < 0.005$ ), perhaps due to improvement in the organisation of centres, co-operation with family paediatricians, and greater trust of families in local centres.*

*In the period 2006-2010, migration involves an average of 20% of patients residing in the 17 regions where AIEOP centres are present, and is greater in the South and Islands (32%), with peaks above 50% in Trentino and Abruzzo.*

*Analysis of cases that seek help from AIEOP centres includes most patients diagnosed with cancer in childhood; however, migration of cases that seek services from hospitals outside the AIEOP network should also be analysed: this would require an ad hoc study and support from the AIRTUM cancer registries. Although reduced over time, there is still a certain amount of domestic migration, the causes of which are easy to identify:*

- *migration motivated by a **search for high specialisation**, which drives cases towards centres specialized in particular diseases;*

- *migration due to **lack of local facilities**, either in part, as in Trentino and Abruzzo, or completely, as in the three regions in which no AIEOP centres are present, which makes migration toward another region obligatory.*

*There is still a relevant, residual **elective** migration, involving especially patients living in the South and Islands, motivated by organisational shortcomings which have created a historically rooted distrust toward health centres in their home regions. AIEOP today lacks the tools to effectively solve this issue, which is only partly motivated by objective remaining inadequacy. Better coordination between AIEOP centres could help reduce avoidable migration; but a solution to the problem likely lies in the planning of interventions that would make the Italian paediatric cancer network more homogeneously defined, ensuring patients the best quality possible within, at least, a macroregional area which would reduce this type of migration flow. It must not be ignored that the current corporate-like structure of public healthcare could create interests in conflict with this virtuous approach, since haematology and oncology facilities will be considered excellent and productive even on the basis of their capacity to attract patients from other regions. In this complex, delicate situation, it is time to make integrated technical and political choices, and it is our hope that they will be made with the active participation of experts in the field.*



## Capitolo 2.4.3

# Bambini immigrati curati nei centri AIEOP

## Immigrant children treated in AIEOP centres

### Introduzione

Secondo i dati ISTAT, relativi al 2008, in Italia sono presenti circa 4 milioni di stranieri, pari al 6,5% della popolazione totale, con una quota di minorenni superiore al 20% (pari a 863.453), oltre la metà dei quali stranieri di seconda generazione, poiché nati sul suolo italiano.

Anche se in Italia la quota degli stranieri risulta essere inferiore a quella degli altri Paesi europei di più antica immigrazione, vi è comunque una rilevante frattura territoriale che rende il Centro-Nord molto diverso dal Sud, e vicino o superiore, in termini percentuali, a Paesi quali Francia, Svezia, Danimarca, Irlanda e Paesi Bassi.

Come per i bambini nati in Italia, la necessità di assistenza dei minori stranieri affetti da tumore passa dalla rete dei centri dell'Associazione italiana di ematologia e oncologia pediatrica (AIEOP), pertanto vengono registrati nella banca dati del Registro AIEOP Mod. 1.01, anche se il dato «nazione di nascita» e «nazione di residenza» dei casi viene raccolto sistematicamente soltanto dal 1999. Inoltre, nel Mod. 1.01 alla definizione di «straniero» si preferisce quella di «immigrato», poiché la prima risulta riduttiva e incompleta, in quanto sinonimo di extracomunitario.

Col termine «immigrati» si definiscono quindi i casi nati all'estero, indipendentemente dalla loro residenza. Nella presente trattazione i «bambini stranieri di seconda generazione» sono considerati insieme ai bambini italiani.

### L'assistenza ai pazienti immigrati nei centri AIEOP

Sono stati esclusi 27 casi nati in Italia, ma che risultano residenti all'estero al momento della diagnosi. Su 14.868 casi di età <18 anni registrati nel periodo 1999-2008 da 54 centri AIEOP, 14.738 (99,1%) risultano valutabili poiché se ne conosce lo stato di nascita e la residenza. Il 92,2% dei casi valutabili risulta nato e residente in Italia, mentre 1.146 (7,8%) casi risultano nati all'estero e residenti all'estero (608 casi, pari al 4,1%) o in Italia (538 casi, pari al 3,7%). Se si escludono 293 casi che risultano nati in uno dei 27 stati membri dell'UE, gli extracomunitari sono pari al 5,8% di tutti i casi valutabili.

### Introduction

According to the most recent ISTAT estimates, about 4 million foreign people were living in Italy in 2008, accounting for 6.5% of the total population. Of these 4 million people, those under 18 years of age were over 20% (863,453); more than half of them were born in our Country and are thus second-generation immigrants. Even though the total number of foreigners in Italy is lower than that of European Countries with an older history of immigration, there is a significant difference between areas; thus the number of foreigners in the Centre-North is very different from the South, and close or superior in proportion, to Countries like France, Sweden, Denmark, Ireland, and the Netherlands.

As is the case for children born in Italy, the need for assistance of foreign minors affected by cancer passes through the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology (AIEOP) network, and cases are registered in the AIEOP Mod. 1.01 database, although data about Country of birth and Country of residence have only been systematically collected since 1999. We prefer to use the term «immigrant» instead of «foreigner», because the latter seems restrictive and incomplete, since it tends to be used as a synonym of non-EU citizen. We use the term «immigrant» to define children born abroad, regardless of their place of residence.

In the present paper, second-generation immigrant children are considered together with Italian children.

### The assistance of immigrant patients in AIEOP centres

Out of 14,868 cases <18 years registered in the period 1999-2008 by 54 AIEOP centres, 14,738 (99.1%) were evaluable because their place of birth and their residence status were both known; this excluded 27 children born in Italy but resident abroad at diagnosis. Out of the 14,738 evaluable cases, 92.2% were born and resided in Italy, while 1,146 (7.8%) were born abroad and resided either outside Italy (608 cases, 4.1%) or in Italy (538 cases, 3.7%). If we exclude 293 cases who were born in one of the 27 EU member states, non-EU immigrant children born abroad accounted for 5.8% of evaluable cases.

Il reclutamento dei bambini immigrati è risultato in progressivo e costante aumento nel corso degli anni, passando da 30 casi (20 residenti all'estero e 10 residenti in Italia, pari al 2% del totale) nel 1999, ai 130 casi (60 residenti all'estero e 70 residenti in Italia, pari all'8% del totale) nel 2008, con una media di circa 115 casi per anno, mentre i casi nati in Italia risultano pari a circa 1.360 per anno.

■ La maggior parte dei bambini immigrati proviene dall'Europa (65,7%): il 40,1% da Paesi extra Unione europea, di cui i principali sono l'Albania (21,5%), i Paesi dell'ex-Jugoslavia (10,9%), l'Ucraina (4,3%) e la Russia (1,0%); il 25,6% da Paesi dell'Unione europea, quali la Romania (16,8%), la Germania (2,1%) e la Grecia (1,7%).

■ Risultano appena 6 i casi nati e residenti nella Repubblica di San Marino;

■ Il 13,2% dei casi immigrati proviene dall'America Latina, con in testa il Venezuela (4%) seguito dall'Ecuador (1,9%).

■ Il 10,8% proviene dall'Africa, principalmente da Marocco (3,8%) e Libia (1,6%).

■ Il 10,1% dei casi proviene dall'Asia, soprattutto Iraq (1,4%).

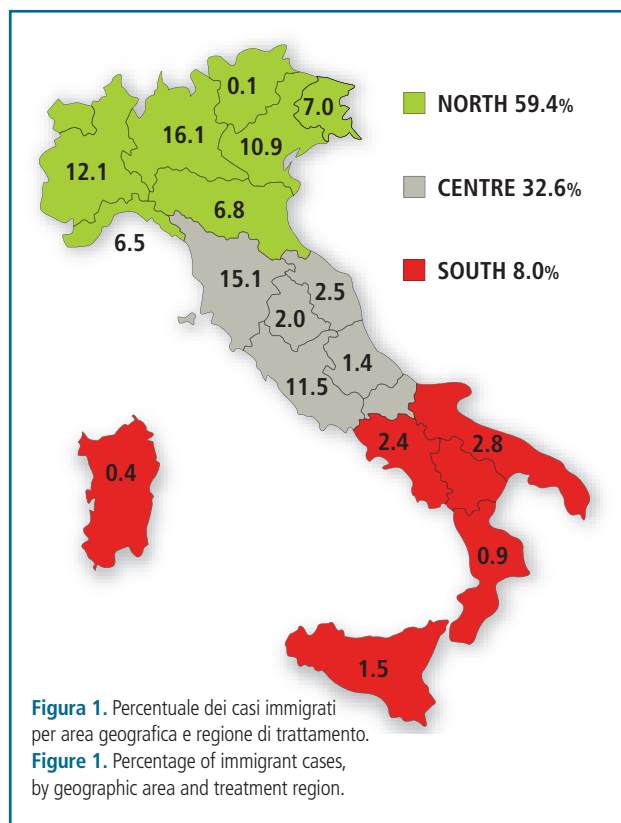
■ Solo 2 casi provengono dall'Oceania (0,2%).

Nel periodo 1999-2003 sono stati arruolati tramite il Mod. 1.01 il 41% di tutti gli immigrati, mentre nel periodo successivo (2004-2008) il 59%, con un incremento che ha interessato prevalentemente i casi provenienti dall'America Latina (64% vs. 36%), dall'Africa (61% vs. 39%) e dall'Europa (59% vs. 41%), dove i casi provenienti da paesi dell'Unione europea hanno fatto registrare l'incremento maggiore (65% vs. 35%). Per quanto riguarda i singoli Paesi, nel periodo 2004-2008 si è notato, per l'Europa, un aumento dei casi provenienti dalla Romania e dall'Ucraina, per l'Africa un aumento dei casi immigrati dalla Libia, per l'America Latina un aumento dei casi provenienti dal Venezuela, mentre per l'Asia, l'aumento riguarda prevalentemente i casi provenienti dall'Iraq.

Il 59,4% dei bambini immigrati risulta essere stato trattato in centri AIEOP del Nord Italia, soprattutto Lombardia, Piemonte e Veneto, il 32,6% in centri del Centro Italia, soprattutto Toscana e Lazio, mentre solo l'8% in centri nel Sud e Isole; per i casi nati in Italia, invece, la distribuzione è la seguente: 54,1% al Nord, 22,5% al Centro e 23,4% al Sud e Isole (figura 1).

Secondo i dati ISTAT più recenti, il 62,1% degli stranieri residenti in Italia vive al Nord, il 25,1% al Centro e il 12,8% al Sud e Isole. La distribuzione per aree geografiche di residenza dei 538 casi immigrati residenti in Italia è molto simile a quella riportata dall'ISTAT: oltre la metà risiede nelle regioni del Nord (soprattutto in Lombardia, Veneto e Piemonte), il 30% al Centro (soprattutto nel Lazio) e il 17% al Sud e Isole; per i casi nati in Italia, invece, la distribuzione è: 43,2% al Nord, 20,1% al Centro e 36,7% al Sud e Isole.

Il rapporto maschi/femmine è maggiore per gli immigrati



*Recruitment of immigrant children underwent a progressive, steady increase over the years, growing from 30 cases (20 resident abroad, 10 resident in Italy, 2% of the total number) in 1999 to 130 cases (60 resident abroad, 70 resident in Italy, 8% of the total number) in 2008, with an average of about 115 cases/year, while cases born in Italy were approximately 1,360 per year.*

■ *Most immigrant children came from Europe (65.7%); 40.1% from non-EU Countries – specifically Albania (21.5%), former Yugoslavia (10.9%), Ukraine (4.3%), and Russia (1.0%) – and 25.6% from EU Countries – Romania (16.8%), Germany (2.1%), and Greece (1.7%).*

■ *Only 6 cases were born and lived in San Marino.*

■ *Cases from Latin America were 13.2%, led by Venezuela (4%) followed by Ecuador (1.9%).*

■ *10.8% came from Africa, mainly from Morocco (3.8%) and Libya (1.6%).*

■ *10.1% were from Asia, mostly from Iraq (1.4%).*

■ *Only 2 cases came from Oceania (0.2%).*

*Splitting the recruitment into 2 periods of time (1999-2003 vs. 2004-2008), more recently a larger immigrant recruitment (59% vs. 41%) was observed, with an increase in cases from America (64% vs. 36%), Africa (61% vs. 39%), and Europe (59% vs. 41%).*

*AIEOP centres in Northern Italy treated 59.4% of immigrant children (mostly in Lombardia, Piemonte and Veneto), 32.6% were treated in AIEOP centres in Central Italy (mostly in Toscana and Lazio), while only 8% were treated in AIEOP*



DIAGNOSIS	IMMIGRANTS						BORN IN ITALY	
	RESIDENT ABROAD		RESIDENT IN ITALY		TOTAL			
	Cases	%	Cases	%	Cases	%	Cases	%
Leukaemia	325	53.5	212	39.4	537	46.9	4 536	33.4
Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL)	191	31.4	156	29.0	347	30.3	3 593	26.4
Acute Non-Lymphoblastic Leukaemia (ANLL)	87	14.3	45	8.4	132	11.5	710	5.2
Other leukaemia	47	7.7	11	2.0	58	5.1	233	1.7
Lymphoma	63	10.4	73	13.6	136	11.9	2 008	14.8
Hodgkin disease	21	3.5	28	5.2	49	4.3	1 047	7.7
Non-Hodgkin disease	42	6.9	45	8.4	87	7.6	946	7.0
Central nervous system tumour	50	8.2	69	12.8	119	10.4	2 119	15.6
Sympathetic nervous system tumour	35	5.8	22	4.1	57	5.0	1 093	8.0
Neuroblastoma	33	5.4	22	4.1	55	4.8	1 061	7.8
Retinoblastoma	26	4.3	13	2.4	39	3.4	308	2.3
Kidney tumour	10	1.6	16	3.0	26	2.3	621	4.6
Wilms tumour	10	1.6	15	2.8	25	2.2	540	4.0
Liver tumour	6	1.0	5	0.9	11	1.0	128	0.9
Bone tumour	44	7.2	49	9.1	93	8.1	582	4.3
Osteosarcoma	23	3.8	25	4.6	48	4.2	231	1.7
Ewing's sarcoma	21	3.5	24	4.5	45	3.9	327	2.4
Soft tissue sarcoma	26	4.3	42	7.8	68	5.9	885	6.5
Rhabdomyosarcoma	17	2.8	24	4.5	41	3.6	438	3.2
Germ cell tumour	1	0.2	9	1.7	10	0.9	382	2.8
Carcinoma	5	0.8	11	2.0	16	1.4	174	1.3
Thyroid	1	0.2	1	0.2	2	0.2	36	0.3
Melanoma	0	–	–	0.0	0	–	34	0.3
Other tumours	17	2.8	17	3.2	34	3.0	756	5.6
TOTAL	608	100.0	538	100.0	1 146	100.0	13 592	100.0

Tabella 1. Distribuzione dei casi per diagnosi e immigrazione.

Table 1. Distribution of cases, by diagnosis and immigration status.

rispetto ai casi nati in Italia (1,4 vs. 1,3;  $p = n.s.$ ), mentre per i soli immigrati il rapporto risulta inferiore nei residenti all'estero rispetto ai residenti in Italia (1,3 vs. 1,6;  $p = n.s.$ ). L'età media negli immigrati è di un anno maggiore all'età media dei bambini nati da genitori italiani: (8 vs. 7 anni;  $p < 0,001$ ), che si traduce in una maggiore quota di adolescenti ( $\geq 10$  anni) tra gli immigrati rispetto ai casi nati in Italia (41% vs. 32%;  $p < 0,001$ ). L'età media degli immigrati residenti all'estero risulta essere inferiore rispetto a quella degli immigrati residenti in Italia (7 vs. 8,5 anni;  $p < 0,0001$ ), col risultato che anche la percentuale di adolescenti è inferiore (37% vs. 47%;  $p = 0,001$ ).

Il 59% dei casi immigrati è affetto da leucemie e linfomi contro un 48% dei casi nati in Italia ( $p < 0,001$ ) (tabella 1). La quota di leucemie sul totale dei casi è maggiore per gli immigrati (46,9% vs. 33,4%), in cui prevalgono soprattutto le leucemie acute linfoblastiche, ma con elevata frequenza relativa di leucemie acute non linfoblastiche e altre leucemie, in prevalenza mieloidi croniche, di cui i bambini immigrati rappresentano oltre il 15% del totale dei casi registrati dai centri AIEOP. Tuttavia, la frequenza relativa delle leucemie è più elevata negli immigrati residenti all'estero, dove queste sono oltre il 50% di tutti i casi, rappresentate per 2/3 da leucemie

centres in the South and Islands. Regarding the cases born in Italy, distribution was the following: 54.1% in the North, 22.5% in the Centre, and 23.4% in the South and Islands (figure 1). According to the most recent ISTAT data, 62.1% of foreigners resident in Italy live in the North, 25.1% in the Centre, and 12.8% in the South and Islands.

Geographical distribution of the 538 immigrant cases resident in Italy was very similar to that reported by ISTAT: more than half of them lived in the northern regions (mostly in Lombardia, Piemonte, and Veneto), 30% in the central regions (mostly in Lazio), and 17% in the South and Islands, while for cases born in Italy distribution was as follows: 43.2% in the North, 20.1% in the Centre, and 36.7% in the South and Islands. The male/female ratio was greater for immigrants than for children born in Italy (1.4 vs. 1.3,  $p = n.s.$ ), while for immigrants the ratio was lower in those resident abroad compared to those resident in Italy (1.3 vs. 1.6,  $p = n.s.$ ). The mean age of immigrants was one year higher than the mean age of children born from Italian parents (8 years vs. 7 years,  $p < 0.001$ ), and this resulted in a higher percentage of adolescents ( $\geq 10$  years) among immigrants compared to children born in Italy (41% vs. 32%,  $p < 0.001$ ). The mean age of immigrants resident abroad was lower compared to that of immigrants resident in

linfoblastiche e per 1/3 da non linfoblastiche o altre leucemie. La quota delle leucemie negli immigrati residenti in Italia è simile a quella dei casi nati in Italia, così come la distribuzione percentuale delle varie forme. La frequenza di linfomi, invece, è simile nei due gruppi, anche se inferiore negli immigrati residenti all'estero. Circa 41% dei casi immigrati è costituita da tumori solidi contro 52% dei casi nati in Italia ( $p < 0,001$ ); solo il 46% degli immigrati residenti all'estero è affetto da tumori solidi, mentre questi rappresentano ben il 53% degli immigrati residenti in Italia ( $p < 0,001$ ). Le frequenze relative della maggior parte dei tumori solidi risultano inferiori negli immigrati, tranne quella dei retinoblastomi (3,4% vs. 2,3%), dove i bambini immigrati rappresentano oltre il 10% di tutti i casi registrati dai centri AIEOP affetti da questa neoplasia, e oltre il 4% degli immigrati residenti all'estero. Si evidenzia che la frequenza relativa dei tumori ossei negli immigrati risulta il doppio rispetto ai casi nati in Italia, soprattutto a causa degli osteosarcomi, dove ben il 17% di tutti i casi è costituito da immigrati. Infine si segnala la bassa frequenza di tumori a cellule germinali negli immigrati, soprattutto nel gruppo dei residenti all'estero, mentre la frequenza relativa dei carcinomi risulta sovrapponibile nei due gruppi.

Infine, la frequenza di casi immigrati trattati con protocolli AIEOP è significativamente inferiore rispetto a quella dei casi nati in Italia (56% vs. 73%;  $p < 0,001$ ); si ottiene lo stesso risultato qualora si prendano in considerazione i casi con leucemie e linfomi (60% vs. 90%;  $p < 0,001$ ) o con tumori solidi (51% vs. 57%;  $p < 0,01$ ). Tuttavia, qualora si analizzino i soli immigrati, risulta che i casi nati all'estero ma residenti in Italia sono stati trattati con protocolli AIEOP in percentuale maggiore rispetto agli immigrati residenti all'estero (67% vs. 47%;  $p < 0,001$ ), mentre il risultato è simile prendendo in considerazione gli immigrati affetti da leucemie e linfomi (79% vs. 47%;  $p < 0,001$ ). Non c'è differenza tra le due tipologie di immigrati nel caso dei tumori solidi (54% vs. 48%;  $p = n.s.$ ).

## Conclusioni

La migrazione sanitaria comprende una complessa e varia tipologia di movimenti di lungo periodo che, nel corso dei secoli, ha caratterizzato la storia dell'umanità. Bambini e adolescenti costituiscono una parte sempre più importante di questi movimenti che hanno luogo in moltissime parti del mondo, Italia compresa. La provenienza geografica dei pazienti immigrati risulta simile in percentuale, anche se non identica, a quella riportata dall'ISTAT per i bambini non malati. Tra le nazionalità europee dei casi stranieri reclutati dai centri AIEOP, per esempio, nonostante l'ISTAT riferisca che la principale comunità straniera presente nel nostro Paese sia quella rumena, i bambini di origine albanese residenti in Italia risultano ancora il gruppo di malati più numeroso. Tra le nazionalità asiatiche, gli iracheni sono più numerosi dei cinesi, mentre i venezuelani superano gli ecua-

Italy (7.0 vs. 8.5,  $p < 0.001$ ) and even the percentage of adolescents (37% vs 47%,  $p < 0.001$ ) was lower.

Leukaemia and lymphoma accounted for 59% of immigrant cases, compared to 48% for children born in Italy ( $p < 0.001$ ) (table 1). The percentage of leukaemia, out of the total number of cases, was greater for immigrants (46.9% vs. 33.4%), with a prevalence of acute lymphoblastic leukaemia, but also a high relative frequency of non-lymphoblastic acute leukaemia and other leukaemias, mainly chronic myeloid leukaemia; immigrant children represented more than 15% of the total number of cases of these type of leukaemia registered by AIEOP centres. However, the relative frequency of leukaemia was significantly higher in immigrants resident abroad, among whom leukaemia accounted for over 50% of all cases (2/3 were ALL and 1/3 AML or other leukaemias). The proportion of leukaemias in immigrants resident in Italy was similar to that of cases born in Italy, as was percentage distribution of the different types of leukaemia. The frequency of lymphomas appeared quite similar in both groups, albeit lower in immigrants resident abroad. About 41% of immigrant cases were affected by solid tumours, compared to 52% of children born in Italy ( $p < 0.001$ ), but while only 46% of immigrants resident abroad was affected by solid tumours, these accounted for 53% in immigrants resident in Italy ( $p < 0.001$ ). Relative frequency of the majority of solid tumours was lower in immigrants, except for retinoblastoma (3.4% vs. 2.3%), for which immigrant children represented more than 10% of all cases registered in AIEOP centres affected by this type of tumour, and over 4% of immigrants resident abroad.

We must highlight that relative frequency of bone tumours was double in immigrant children compared to cases born in Italy, mainly due to osteosarcomas: immigrants accounted for 17% of all cases of osteosarcoma. Frequency of germ cell tumours was very low among immigrants, especially in those who live abroad, while the relative frequency of carcinomas was superimposable in both groups. Finally, frequency of treatment with AIEOP protocols of immigrant children was significantly lower than that of children born in Italy (56% vs. 73%,  $p < 0.001$ ), and we have the same result if we consider cases of leukaemia or lymphoma (60% vs. 90%,  $p < 0.001$ ), or solid tumours (51% vs. 57%,  $p < 0.01$ ). However, if only immigrants were considered, cases born abroad but resident in Italy were treated with AIEOP protocols in a higher percentage compared to immigrants resident abroad (67% vs. 47%,  $p < 0.001$ ). While results were similar when considering immigrants affected by leukaemia and lymphoma (79% vs. 47%,  $p < 0.001$ ), no difference was found between the two types of immigrants when considering solid tumours (54% vs. 48%,  $p = n.s.$ ).

## Conclusions

Migrations involve complex, varied long-term movements, which, over the centuries, have characterized the history of mankind. Children and adolescents are an increasingly important part of these movements, which are taking place in many parts of the world, including Italy.

doriani tra le nazionalità latino-americane. Infine, la nazionalità marocchina si conferma come la più rappresentata tra quelle africane, come riportato anche dall'ISTAT. E' possibile, tuttavia, che il numero elevato di casi provenienti da Iraq e Venezuela possa essere in buona parte condizionato da programmi di cooperazione sanitaria esistenti tra l'Italia, tramite il Ministero della salute o alcune regioni, e questi Paesi, in accordo con quanto previsto dai principi guida della cooperazione italiana allo sviluppo.

Si è visto che i bambini immigrati vengono reclutati in prevalenza da centri AIEOP del Nord Italia, in grado di soddisfare una maggiore richiesta di assistenza rispetto al loro abituale bacino d'utenza. Tuttavia, vi sono alcune regioni (Friuli Venezia Giulia, Toscana e Umbria) dove una percentuale di casi trattati, variabile dal 15% al 20% è costituita da pazienti immigrati. Pertanto i centri di queste regioni hanno sviluppato una particolare esperienza e maturato competenze nel trattamento dei pazienti immigrati che potrebbero essere utili in futuro agli altri centri AIEOP interessati.

In ultima analisi, si è rilevato che i bambini immigrati sono soprattutto maschi, di età maggiore rispetto a quelli nati in Italia, affetti in prevalenza da leucemie e linfomi, soprattutto forme a prognosi più severa, e solo in minima parte vengono o possono essere trattati con protocolli AIEOP, o perché non eleggibili in quanto pretrattati nel Paese di provenienza con altri protocolli (60% dei casi immigrati), oppure perché avviati esclusivamente a trapianto di cellule staminali emopoietiche.

Questa analisi da una parte ha evidenziato alcuni limiti storici del Registro Mod. 1.01 che non hanno consentito, per esempio, di riconoscere i nati in Italia da genitori stranieri, ma dall'altra ne ha dimostrato l'efficacia quale strumento in grado di misurare il fenomeno dell'immigrazione di bambini nati all'estero affetti da patologia oncologica, che afferiscono alla rete dei centri AIEOP e, quindi, di contribuire all'identificazione dei nuovi bisogni della popolazione pediatrica con tumore che in Italia è destinata a essere sempre più multirazziale.

*The geographical origin of the immigrant cases we analyzed was similar, although not identical, to that reported by ISTAT. Among European nationalities of foreign cases recruited by AIEOP centres, for example, whereas ISTAT reports a rapid increase in Romanian immigrants, who currently make up the largest foreign community in our Country, Albanians were more numerous than Romanians. Among Asians, Iraqis were more numerous than Chinese; among Americans, cases from Venezuela were more numerous than those from Ecuador. Finally, Morocco was confirmed to be the most represented Country of origin among immigrants from Africa, as also reported by ISTAT. It is possible, however, that the large number of cases from Iraq and Venezuela could be largely conditioned by existing health cooperation programs between these Countries and Italy, through the Ministry of Health or Regions, in accordance with the guiding principles of Italian cooperation for development. We noticed that migrant children are recruited mainly in AIEOP centres in Northern Italy, which are able to meet an increased demand for assistance, compared to their usual area of recruitment. However, there are a number of regions (Friuli, Toscana, and Umbria) where a percentage of treated cases, variable from 15% to 20%, consists of immigrant patients; as a consequence, AIEOP centres there have developed particular expertise and gained competence in the treatment of immigrant patients, which might be useful in the future for other interested AIEOP centres.*

*Finally, immigrant cases were mostly males, older in age compared to children born in Italy, mainly affected by forms of leukaemia or lymphoma, specifically forms with a more severe prognosis. Furthermore, only a minor proportion of cases were, or could be, treated with AIEOP protocols, since most were not eligible because they had already been treated in their Country of origin with different protocols (60% of immigrated cases) or because they were exclusively addressed to undergo hematopoietic stem cell transplantation.*

*This analysis has highlighted some limits of the Mod. 1.01 database which are due to its age; for instance, it is not possible through it to identify children born in Italy from foreign parents. On the other hand, however, it has proven itself an effective tool in measuring the phenomenon of immigrant children born abroad who suffer from cancer and are referred to the network of AIEOP Centres, and has thus contributed to the identification of new needs in the paediatric cancer population in Italy, which is bound to become, in the future, increasingly multiracial.*

## BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. Istituto nazionale di statistica. *La popolazione straniera residente in Italia al 1° gennaio 2009*. Roma, ISTAT, 2009.
2. Rondelli R, Dini G, De Rosa M et al. Foreign children with cancer in Italy. *Ital J Pediatr* 2011;37:44.
3. Direzione generale per la cooperazione allo sviluppo. *Salute globale: Principi guida della cooperazione italiana*. Roma, Ministero degli affari esteri, 2009.