

Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica
in Piemonte

FREQUENZA E PROGNOSI DEI TUMORI INFANTILI IN PIEMONTE

IL REGISTRO DEI TUMORI INFANTILI DEL PIEMONTE 1967-2004

Daniela Alessi, Guido Pastore, Roberta Bagnati, Iacopo Baussano, Paola Dalmasso,
Elisa Dama, Dario Gregori, Milena Maule, Maria Luisa Mosso, Benedetto Terracini,
Roberto Zanetti, Luisa Zuccolo, Franco Merletti, Corrado Magnani

Q

12

QUADERNI

Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica in Piemonte

Registro dei Tumori Infantili del Piemonte

SCDU e SCDO Epidemiologia dei Tumori

Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana

Centro di Ricerca in Medicina Sperimentale di Torino

Università di Torino e Azienda Sanitaria Ospedaliera S. Giovanni Battista di Torino

SCDU Epidemiologia dei Tumori - Dipartimento di Scienze Mediche

Università del Piemonte Orientale e Azienda Sanitaria Ospedaliera Maggiore della Carità di Novara

FREQUENZA E PROGnosi

DEI TUMORI INFANTILI IN PIEMONTE

IL REGISTRO DEI TUMORI INFANTILI DEL PIEMONTE 1967-2004

Daniela Alessi, Guido Pastore, Roberta Bagnati, Iacopo Baussano, Paola Dalmasso,
Elisa Dama, Dario Gregori, Milena Maule, Maria Luisa Mosso, Benedetto Terracini,
Roberto Zanetti, Luisa Zuccolo, Franco Merletti, Corrado Magnani

Quaderno n° 12

Torino - Gennaio 2006

Quaderno n° 12 - Gennaio 2006

Frequenza e prognosi dei tumori infantili in Piemonte. Il Registro dei Tumori Infantili del Piemonte 1967-2004.

Daniela Alessi¹, Guido Pastore^{1,2}, Iacopo Baussano¹, Elisa Dama¹, Milena Maule¹, Maria Luisa Mosso¹, Benedetto Terracini¹, Luisa Zuccolo¹, Franco Merletti¹, Corrado Magnani^{1,3}, Roberta Bagnati³, Paola Dalmasso⁴, Dario Gregori⁴, Roberto Zanetti⁵

- ¹ Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica in Piemonte, Registro dei Tumori Infantili del Piemonte, SCU Epidemiologia dei Tumori, Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, CeRMS di Torino, Università di Torino e ASO S. Giovanni di Torino.
- ² SCU Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche, ASO Maggiore della Carità di Novara.
- ³ SCU Epidemiologia dei Tumori, Dipartimento di Scienze Mediche, Università del Piemonte Orientale, ASO Maggiore della Carità di Novara.
- ⁴ Unità di Statistica Medica, Dipartimento di Sanità Pubblica e Microbiologia, Università di Torino.
- ⁵ Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica in Piemonte, Registro Tumori Piemonte, SCDO Epidemiologia dei Tumori e ASO S. Giovanni di Torino.

CPO Piemonte www.cpo.it - e-mail: info@cpo.it

SCDU Epidemiologia dei Tumori
ASO San Giovanni Battista di Torino
Via Santena 7, 10126 Torino - tel. 011/6336744 - fax 011/6334664

SCDO Epidemiologia dei Tumori
ASO San Giovanni Battista di Torino
Via S. Francesco da Paola 31, 10123 Torino - tel. 011/6333862 - fax 011/6333861

Progetto grafico e revisione editoriale a cura di Marisa Fiordalisse
Impaginazione e Stampa a cura di Visual Data Snc

PRESENTAZIONE

Sono lieto di presentare questa relazione del Centro di Riferimento Regionale per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica (CPO - Piemonte) che aggiorna i dati e presenta l'attività del Registro dei Tumori Infantili del Piemonte nel periodo 1967-2004. Il Registro dei Tumori Infantili del Piemonte è stata un'iniziativa innovativa, iniziata quarant'anni addietro e tuttora svolge un importante ruolo scientifico nazionale ed internazionale.

I tumori pediatrici sono eventi rari che tuttavia comportano un rilevante impegno per il SSN e costituiscono un evento drammatico per le famiglie coinvolte. Per affrontare questo gruppo di patologie la struttura sanitaria piemontese è organizzata con un Centro di Riferimento Regionale per l'Oncologia Pediatrica nell'Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino, affiancato da altri centri specialistici per specifiche attività terapeutiche e da unità satellite di onco-ematologia pediatrica in ciascun quadrante. L'attività dei centri piemontesi è integrata nell'Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP), di cui fanno parte fin dalla costituzione. Il costante impegno dei diversi operatori dell'onco-ematologia pediatrica, la partecipazione a sperimentazioni cliniche multicentriche con protocolli di trattamento sempre più efficaci e la capacità di lavorare in una forte struttura organizzativa, dando continuità assistenziale ai pazienti ed alle loro famiglie, hanno portato a progressivi e costanti miglioramenti diagnostici e prognostici. La sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi di tumore è passata da 30% nei primi anni settanta a oltre 80% per i casi diagnosticati alla fine degli anni novanta, con sopravvivenze ancora più alte per sottogruppi di tumori quali le leucemie linfatiche acute o i linfomi non-Hodgkin. Le proiezioni presentate nel volume indicano che questo trend positivo è destinato a proseguire. Grazie a questi miglioramenti un grande numero di giovani e di adulti che hanno sofferto di una neoplasia da bambini è guarito ed ha potuto avviarsi ad una vita normale. Seguire questi soggetti in modo adeguato, ma rispettoso di un'esperienza pediatrica traumatica, è una nuova sfida assistenziale per le nostre strutture ed ha stimolato i ricercatori del registro a indagini sulla qualità della vita. Uno studio multidisciplinare che vede coinvolti epidemiologi, pediatri e medici dell'adulto è stato avviato per descrivere lo stato di salute e l'inserimento sociale di una larga coorte di adulti residenti in Piemonte cui era stato diagnosticato un tumore maligno prima del 15° anno di età. Lo studio ha visto un'altissima partecipazione dei medici di medicina generale, evidenziando una importante interazione tra momenti assistenziali e di ricerca. I risultati, che saranno disponibili a breve, daranno importanti informazioni per programmare meglio l'inserimento e l'assistenza di questi soggetti.

Il Registro Tumori Infantili costituisce pertanto uno strumento essenziale ed all'avanguardia nello studio epidemiologico delle malattie neoplastiche pediatriche. I ricercatori del Registro Piemontese hanno dedicato le loro attività allo studio dell'epidemiologia descrittiva, clinica ed eziologia dei diversi tumori infantili. La conoscenza dettagliata dell'andamento nel tempo dell'incidenza di queste malattie, della loro distribuzione sul territorio Piemontese, lo studio delle possibili cause e la sorveglianza dei risultati terapeutici consentono sia un'adeguata valutazione e pianificazione dei servizi di assistenza ai bambini ammalati e alle loro famiglie, sia un confronto con i risultati ottenuti in altre realtà nazionali ed internazionali. I dati e le analisi contenuti nelle pagine di questo Quaderno, consultabili anche sul sito del CPO-Piemonte (www.cpo.it) e che saranno lì periodicamente aggiornati, costituiscono uno strumento di consultazione e di lavoro prezioso sia per gli specialisti del settore, sia per coloro che ad ogni titolo necessitano di informazioni puntuali sui tumori infantili in Piemonte.

Dr. Mario Valpreda

Assessore alla Tutela della Salute e Sanità della Regione Piemonte

RINGRAZIAMENTI

La gestione e l'aggiornamento dei dati presenti nell'archivio del Registro Tumori Infantili è a cura di Marinella Nonnato. La rilevazione periodica dei dati presso gli Ospedali è effettuata da Vanda Macerata. Inoltre collaborano con il Registro Assunta Rasulo e Annalisa Todesco.

Il progetto grafico delle pubblicazioni CPO e del sito internet è curato da Marisa Fiordalise. L'attività di ricerca condotta dal Registro dei Tumori Infantili del Piemonte è stata sostenuta nel corso degli anni da contributi forniti da: Regione Piemonte, Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC), CNR, Istituto Superiore di Sanità, MURST, Comitato Gigi Ghirotti, Fondazione S. Paolo (Progetto Oncologia), Università di Torino, Università del Piemonte Orientale.

Un sentito ringraziamento è rivolto ai responsabili e a tutto il personale dei reparti e dei servizi universitari e ospedalieri presso cui viene svolta la rilevazione, ai medici di base e al personale degli Uffici Anagrafici che con grande spirito di collaborazione rendono possibile il periodico aggiornamento dei dati.

In particolare si ringraziano per la collaborazione i reparti di Oncologia ed Ematologia dell'Ospedale Infantile Regina Margherita (ASO S. Anna - Regina Margherita), la Struttura di Oncoematologia Pediatrica dell'Ospedale di Vercelli - ASL 11 e la SCU di Pediatria dell'ASO Maggiore della Carità di Novara.

Si ringraziano infine i responsabili e il personale degli archivi con cui si collabora per la rilevazione dei dati, in particolare il CSI Piemonte, la banca dati dell'AIEOP, le commissioni per l'autorizzazione per le cure all'estero, il Registro Tumori della città di Torino.

INDICE

RIASSUNTO	7
CAPITOLO 1. I TUMORI INFANTILI E IL RUOLO DEI REGISTRI TUMORI	11
CAPITOLO 2. FREQUENZA DEI TUMORI INFANTILI	15
2.1 Incidenza	15
2.2 Prevalenza	16
2.3 Mortalità	16
CAPITOLO 3. RICOVERI OSPEDALIERI PER I TUMORI INFANTILI	29
CAPITOLO 4. PROGnosi ED EFFETTI TARDIVI	35
4.1 Sopravvivenza	35
4.2 Effetti tardivi e secondi tumori	37
4.3 Qualità di vita dei guariti	40
4.4 Matrimoni e numero di figli tra i guariti	43
CAPITOLO 5. INDAGINI SULLE CAUSE DEI TUMORI INFANTILI	45
5.1 Mortalità tra i genitori dei bambini affetti da tumore	45
5.2 SETIL	45
CAPITOLO 6. RIASSUNTO DEI PIÙ RECENTI STUDI DEL RTIP (2001-2006)	47
BIBLIOGRAFIA	57
APPENDICE 1. Definizione dei principali indicatori statistici	61
APPENDICE 2. Popolazione in età pediatrica residente in Piemonte nel 2004 per classe di età, ASL e polo oncologico	63

ELENCO ABBREVIAZIONI UTILIZZATE NEL TESTO

ACCIS	Automated Childhood Cancer Information System
AIEOP	Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica
AIRC	Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro
ASO	Azienda Sanitaria Ospedaliera
BSIR	Stima Bayesiana del Rapporto Standardizzato di Incidenza
CI	Intervallo di Confidenza
CPO	Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica in Piemonte
CS	Sopravvivenza Cumulativa
DCO	Certificato di Morte
DH	Day-Hospital
ES	Sarcomi di Ewing
HD	Linfoma di Hodgkin
HR	Rischio Relativo
IARC	Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro
ICCC	International Classification of Childhood Cancers
LLA	Leucemie Linfatiche Acute
NB	Neuroblastomi
NHL	Linfomi non Hodgkin
OS	Sarcomi Ossei
RB	Retinoblastomi
ROT	Registro Nazionale 'Off-Therapy'
RT	Registro Tumori
RTIP	Registro dei Tumori Infantili del Piemonte
SETIL	Studio Epidemiologico Multicentrico Italiano sull'Eziologia dei Tumori del Sistema Linfoemopoietico e dei Neuroblastomi nel Bambino
SIR	Rapporto Standardizzato di Incidenza
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
STM	Sarcomi dei Tessuti Molli
TSNC	Tumori del Sistema Nervoso Centrale
TSNS	Tumori del Sistema Nervoso Simpatico
TW	Tumori di Wilms

RIASSUNTO

Il Registro Tumori Infantili del Piemonte (RTIP), avviato nel 1967, è stato il primo Registro Tumori pediatrico ad essere creato in Italia e serve una popolazione tra le maggiori in Europa meridionale; costituisce un'attività del Servizio Universitario di Epidemiologia dei Tumori dell'ASO S. Giovanni Battista di Torino, che fa parte del Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica in Piemonte (CPO-Piemonte).

Il RTIP si avvale della costante collaborazione e interazione con reparti ospedalieri e universitari della Regione Piemonte e di numerose aree italiane, nonché con i medici di medicina generale e pediatri di base. Per ogni caso registrato le informazioni raccolte includono i dati anagrafici, la sede e il tipo di tumore, la data della diagnosi, le principali procedure diagnostiche e alcune rilevanti informazioni cliniche alla diagnosi (estensione della malattia, numero globuli bianchi per le leucemie, indicazioni sulla terapia eseguita, eventuali malformazioni congenite o altre malattie insorte prima della diagnosi del tumore). Sono registrati anche i casi di tumore ad istologia benigna, se sono a localizzazione endocranica. La verifica istologica o ematologica della diagnosi è disponibile per il 90% dei casi, con variazioni limitate nei periodi considerati. I casi rilevati segnalati esclusivamente tramite certificato di morte (DCO) sono stati 63 (4% nel periodo 1967-69, progressivamente diminuiti a livelli trascurabili nei periodi più recenti): per questi casi la data della diagnosi è stata fatta coincidere con quella della morte. L'esistenza in vita per ciascun bambino viene stabilita periodicamente presso i comuni di residen-

za. Nel periodo 1967-2001 sono stati complessivamente rilevati 3.360 casi, oggetto di questa presentazione.

Nella presente pubblicazione vengono esposte le stime prodotte dal RTIP relative alla epidemiologia descrittiva dei tumori infantili (incidenza, prevalenza e mortalità), ai risultati terapeutici (sopravvivenza e qualità di vita dei guariti) ed agli studi eziologici in corso. L'incidenza complessiva nel periodo 1967-2001 è stata di 146,7 casi per milione di bambini/anno. Le leucemie rappresentano la neoplasia più frequente, seguite dai tumori del Sistema Nervoso Centrale (TSNC) e dai linfomi. La massima frequenza di casi si osserva tra i bambini tra 0 e 4 anni di età (42,5% del totale). Per la maggior parte delle sedi e/o dei tipi istologici la frequenza è maggiore tra i maschi, con la sola eccezione dei tumori delle cellule germinali. I tassi di incidenza (standardizzati per età) nei diversi periodi di diagnosi (1967-71; 1972-76; 1977-81; 1982-86; 1987-91; 1992-96; 1997-2001) indicano un aumento tra i primi due periodi (122,6 e 129,3 per milione di bambini per anno), i due successivi (139,3 e 135,9) e gli ultimi tre (154,9; 173,3; 195,2). L'incidenza di alcuni tumori infantili viene presentata anche attraverso mappe geografiche che hanno la potenzialità di individuare eventuali disomogeneità nella distribuzione spaziale della frequenza di malattie. Tuttavia da queste mappe si nota che il rischio appare uniformemente distribuito su tutto il territorio della Regione, con minime variazioni.

La prevalenza (considerata fino a 14 anni) è stimata in 95/100.000 nel 2003. Considerando tutte le età si stimano circa

1.900 casi prevalenti in tutto il Piemonte. I tassi di mortalità mostrano una progressiva riduzione, e passano da 91/10⁶ nel periodo 1967-71 a 37/10⁶ nel periodo 1997-2001. Nel 2004 i ricoveri di bambini tra 0 e 14 anni residenti in Piemonte ricoverati per neoplasia in ospedali piemontesi sono stati 2.559 per un totale di circa 11.685 giornate di ricovero; l'Ospedale Infantile Regina Margherita è il Centro di Riferimento Regionale per questa patologia e vi si concentrano l'84,3% dei ricoveri di day-hospital e l'86,7% dei ricoveri ordinari. I flussi della migrazione sanitaria per neoplasie pediatriche verso il Piemonte e dal Piemonte verso altre regioni sono sostanzialmente bilanciati. In particolare la mobilità passiva interessa le province limitrofe alla Liguria e alla Lombardia, mentre quella attiva interessa le regioni dell'Italia meridionale. La quasi totalità dei ricoveri avviene in strutture ad alta specializzazione.

Per i bambini piemontesi affetti da tumore, la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è aumentata progressivamente dal 30% nel 1970-75 al 81% nel 1995-99. Un miglioramento della sopravvivenza si osserva in particolare per le leucemie linfatiche acute, i linfomi non-Hodgkin, i tumori del sistema nervoso simpatico, i tumori di Wilms, gli osteosarcomi e i sarcomi di Ewing. Per i medulloblastomi invece la sopravvivenza subisce una graduale diminuzione a partire dal periodo 1990-94. È in corso uno studio sulla sopravvivenza a lungo termine dei casi di tumore infantile trattati presso i centri di oncematologia pediatrica italiani, coordinato dal RTIP, che utilizza il database dell'Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica: tale data-base comprende 10.013 casi di neoplasia infantile diagnosticati dal 1989 al 1998, di cui 4.500 tra leucemie e linfomi.

La frequenza dei secondi tumori maligni è stata studiata nel 1997 dal RTIP nella coorte dei 2.328 bambini inclusi nel registro con diagnosi nel periodo 1967-89. Sono stati così identificati 18 casi che hanno sviluppato un secondo tumore (116,5/100.000

persone/anno). L'incidenza tendeva ad aumentare con l'età. Il periodo di latenza era di circa 7,8 anni (range 0,3-17,6 anni). L'incidenza cumulativa cresceva da 0,11% dopo un anno dalla diagnosi del primo tumore a 3,57% dopo 20 anni.

Il RTIP partecipa a diversi studi collaborativi sui secondi tumori e sugli effetti tardivi della terapia, tra cui il programma nazionale per studiare la relazione tra il rischio di eventi sanitari avversi in età adulta e i trattamenti ricevuti, coordinato dal dr. Riccardo Haupt (Istituto Giannina Gaslini di Genova) e dal dr. Momcilo Jankovich (Osp. S. Gerardo di Monza), lo studio Gene-Rad coordinato dalla dr.ssa E. Cardis dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) che ha l'obiettivo di misurare il rischio di secondo tumore della mammella in soggetti precedentemente trattati per un tumore in età pediatrica e, in collaborazione con la IARC, uno studio sui secondi tumori sulla base dei dati di 13 registri di popolazione dei tumori infantili con un periodo di registrazione di almeno 25 anni e appartenenti a diverse aree geografiche (Europa, Stati Uniti, Australia e Singapore).

Nel 2003 è stato avviato uno studio per descrivere lo stato di salute e l'inserimento sociale di una coorte di adulti residenti in Piemonte cui era stato diagnosticato un tumore maligno prima del 15° anno di età nel periodo 1967-98. Per questo lavoro sono stati contattati anche i medici di medicina generale che avevano in carico queste persone. Sono in corso le analisi per determinare la qualità di vita a partire dalle risposte ai questionari inviati a pazienti e medici, mentre è stata effettuata un'analisi sulla rispondenza dalla quale si evidenzia una forte influenza medico-paziente, in quanto è stato visto che i medici delle persone che non hanno risposto sono più propensi a non rispondere anch'essi e viceversa.

Uno studio con fini simili a quelli del precedente, in collaborazione con le anagrafi comunali, ha stimato la frequenza dei matrimoni, la fertilità, il numero dei figli e

la loro distribuzione per sesso tra gli individui guariti da un tumore maligno diagnosticato in età pediatrica, iscritti nel Registro Nazionale Off-Therapy (ROT) e residenti in Piemonte. Le donne hanno una probabilità significativamente più alta rispetto agli uomini di sposarsi e di avere dei figli. Per gli uomini, è stato evidenziato che i soggetti con diagnosi di Leucemia Linfatica Acuta (LLA), fibrosarcoma, altri sarcomi e altri tumori hanno una probabilità di matrimonio significativamente più alta rispetto ai soggetti con diagnosi di TSNC. Per le donne, una probabilità di matrimonio più alta, seppure non statisticamente significativa, rispetto al gruppo di riferimento (TSNC), è stata evidenziata per i soggetti con diagnosi di LLA.

Il RTIP conduce, anche in collaborazione con altri gruppi di ricerca, indagini sulle cause dei tumori infantili. In questa sede presentiamo i due principali studi in corso, lo studio di coorte sulla mortalità tra i genitori dei bambini affetti da tumore e lo studio

SETIL (Studio Epidemiologico Multicentrico Italiano sull'Eziologia dei Tumori del Sistema Linfoemopoietico e dei neuroblastomi nel bambino - con particolare riferimento ai campi magnetici). Per quanto riguarda il primo studio, i risultati indicano che i genitori dei bambini malati di tumore non hanno un rischio di mortalità aumentato rispetto alla popolazione generale: questa osservazione depone per un limitato ruolo di fattori genetico-famigliari dell'eziologia dei tumori. In realtà, per i padri si osserva in generale una diminuzione della mortalità. Per lo studio SETIL invece è stata conclusa la raccolta dei dati: hanno partecipato 2.012 soggetti tra casi e controlli in 14 regioni italiane (Piemonte, Lombardia, Liguria, Veneto, Friuli VG, Emilia Romagna, Toscana, Umbria, Marche, Lazio, Campania, Puglia, Sicilia e Sardegna). Le analisi dei dati sono in corso.

I dati presentati in questa sede saranno pubblicati sul sito Internet del CPO Piemonte (www.cpo.it) e aggiornati periodicamente.



I TUMORI INFANTILI E IL RUOLO DEI REGISTRI TUMORI

I tumori maligni in età pediatrica (0-14 anni) costituiscono l'1-2% di tutti i tumori diagnosticati nel corso della vita [1]. Nelle popolazioni a stile di vita occidentale i tumori maligni costituiscono la più frequente causa di morte nei bambini di 1-14 anni, dopo le malformazioni congenite e gli incidenti; i tassi di incidenza sono compresi tra 140-180 casi per milione di bambini per anno [2].

Nelle stesse popolazioni i tumori maligni nei bambini presentano caratteristiche peculiari rispetto a quelli che insorgono in età adulta: si osserva infatti una maggiore frequenza di neoplasie linfomopoietiche e di sarcomi rispetto ai carcinomi che prevalgono in età adulta. Nel primo anno di vita i Neuroblastomi (NB) costituiscono il più frequente tipo di tumore, seguiti dalle Leucemie e dai Tumori di Wilms (TW); nella classe di età 1-4 anni sono più frequenti le Leucemie Linfatiche Acute (LLA), che rappresentano il 35-40% dei casi, seguiti dai Tumori del Sistema Nervoso Centrale (TSNC); una analoga distribuzione si osserva nella classe 5-9 anni, mentre nella classe successiva 10-14 anni predominano i linfomi e i sarcomi ossei (OS) [3-6]. Nei Paesi a standard di vita occidentale nel corso degli ultimi 3 decenni si è registrato un lieve ma percettibile aumento (1-2% annuo) di tutti i tumori nel loro complesso e di alcuni tipi in particolare. Questo trend per alcune neoplasie (TSNC e i NB) può essere messo in relazione al miglioramento delle tecniche diagnostiche e all'incremento dei programmi di screening ecografico pre- e neonatali [3]. Per contro, l'incremento dei tassi di incidenza delle LLA, specialmente nella classe di età 1-4 anni e per le

forme pre-B, anche se non segnalato in modo omogeneo in tutti gli ambiti territoriali, sembra essere un fatto reale, che potrebbe essere legato a mutamenti ambientali [5].

A partire dagli anni '70 l'efficacia delle terapie ha portato a cospicui aumenti delle percentuali di sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi, dal 40% fino a circa il 75% negli anni '90. In particolare, questo miglioramento è stato più marcato per i bambini affetti da LLA, TW e linfoma di Hodgkin (HD), per i quali le percentuali di sopravvivenza hanno raggiunto anche il 90%. Il miglioramento della prognosi è stato rilevato inizialmente negli USA e di seguito in Europa, anche se esistono ancora grandi differenze tra i paesi dell'Europa occidentale e quelli orientali; la situazione italiana si confronta favorevolmente con quella degli altri paesi industrializzati [7-11].

Il miglioramento della prognosi porta di conseguenza ad un aumento della prevalenza di bambini "guariti" da un tumore che si affacciano alla vita adulta. In molti Paesi del mondo occidentale tra le persone di 20-29 anni, una ogni 1.000 è un sopravvissuto o guarito dopo un tumore in età pediatrica [9-10]. Questo deve essere tenuto in considerazione anche nell'ambito della pianificazione sanitaria, poiché queste persone richiedono maggiore attenzione da parte del Sistema Sanitario Nazionale e inoltre ciò sollecita l'interesse per numerosi aspetti della qualità di vita, come il raggiungimento delle mete scolastiche, l'inserimento nel mondo del lavoro, la capacità di instaurare legami affettivi, la possibilità di procreare e l'eventualità di sviluppare una seconda neoplasia maligna [12-16].

Nell'ambito del monitoraggio delle patologie neoplastiche, non solo a livello pediatrico, un ruolo fondamentale è svolto dai Registri Tumori (RT) di popolazione, il cui scopo è di fornire informazioni sulla frequenza di tali malattie in un contesto geografico definito [17]. Le misure di frequenza comunemente utilizzate sono i tassi di incidenza (numero di nuovi casi di tumore, annui per milione, diagnosticati nella popolazione in studio), i tassi di mortalità (numero di nuovi morti a causa del tumore, annui per milione, nella popolazione), i tassi di prevalenza (numero di persone, ogni 100.000 abitanti, che vivono dopo la diagnosi di tumore) e le percentuali cumulative di sopravvivenza delle persone affette da tumore, diagnosticate in periodi di tempo differenti [18]. Queste statistiche "di routine" risultano particolarmente utili nell'ambito della salute pubblica, poiché permettono il monitoraggio e la pianificazione degli interventi assistenziali.

Oltre a ciò i RT possono fornire informazioni su possibili fattori di rischio, valutazione di programmi di diagnosi precoce e anche indicazioni sulla qualità delle cure che sono offerte ai malati [12]. In particolare per quanto riguarda quest'ultimo punto, di più recente attuazione, una pubblicazione dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) [19] afferma che, considerate anche le crescenti pressioni da parte del governo e delle autorità sanitarie di molte nazioni, specialmente in Europa, per assicurare ai malati di tumore le cure migliori, in base alla lunga esperienza dei RT nella raccolta e trattamento dei dati riguardanti i pazienti affetti da tumore, essi si trovano in una posizione ideale per occuparsi anche della qualità delle cure fornite. In particolare viene sottolineato come i RT potrebbero utilizzare queste informazioni non solo dal punto di vista dell'organizzazione sanitaria, per la produzione e divulgazione di dati statistici o linee-guida assistenziali, ma anche in un contesto di ricerca, per valutare il differente impatto delle cure sulla sopravvivenza e

sulla qualità di vita dei malati, oltre che sugli aspetti economici del trattamento di queste persone. A questi suggerimenti si è attenuta l'attività del RTIP.

I RT di popolazione si suddividono in due categorie: quelli generali che raccolgono informazioni su tutti i casi di tumore maligno diagnosticati nell'arco della vita e quelli specifici per sede tumorale o fascia di età. I dati sull'epidemiologia dei tumori infantili derivano da registri dell'una e dell'altra categoria. Ottanta RT europei appartenenti a 35 nazioni operano nell'ambito del programma ACCIS (Automated Childhood Cancer Information System), che raccoglie, presenta e interpreta dati sull'incidenza dei tumori infantili e la sopravvivenza dei bambini e degli adolescenti in Europa. Nel database ACCIS sono stati inclusi i casi di tumore maligno o di tumore benigno del sistema nervoso centrale, in pazienti di età inferiore ai 20 anni, registrati dal 1970 negli 80 registri, che in totale coprono circa il 50% della popolazione europea di età da 0 a 14 anni e circa il 25% della popolazione europea di età 15-19. ACCIS copre 2,6 miliardi di anni-persona, con più di 160.000 casi di tumori diagnosticati durante l'infanzia e l'adolescenza nel periodo 1970-2001. Il database ACCIS è situato presso la IARC, Lione. I collaboratori dei registri afferenti ad ACCIS, compreso il personale dell'RTIP, hanno curato alcuni dei lavori scientifici che saranno pubblicati su un numero speciale dello *European Journal of Cancer*.

I RT pediatrici che operano sul territorio italiano si trovano in Piemonte, nelle Marche e in provincia di Ragusa: questi registri coprono circa il 20% della popolazione italiana, mentre un ulteriore 15% è servito da RT non pediatrici [3, 20].

Il Registro Tumori Infantili del Piemonte (RTIP) è stato il primo RT pediatrico e uno dei più grandi dell'Europa meridionale; costituisce un'attività del Servizio Universitario di Epidemiologia dei Tumori dell'ASO S. Giovanni Battista di Torino, che fa parte del Centro di Riferimento per

l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica in Piemonte (CPO-Piemonte), istituito dalla Regione Piemonte con DGR n. 67-47036 del 16 giugno 1995 e n. 61-9308 del 4 giugno 1996 e Decreto del Presidente della Giunta Regionale n. 3596 del 11 settembre 1996. Il RTIP si avvale della costante collaborazione e interazione con reparti ospedalieri e universitari della Regione Piemonte e di numerose aree italiane, nonché con i medici di medicina generale e pediatri di base.

Il RTIP produce periodicamente tassi di incidenza e di mortalità, stime di prevalen-

za e percentuali cumulative di sopravvivenza [21, 22]. Accanto a questa attività di epidemiologia descrittiva, il RTIP ha avviato studi sugli effetti a lungo termine e sulla qualità della vita degli adulti sopravvissuti ad un tumore infantile e studi per comprendere le cause di queste malattie [23, 24]. Indagini sono condotte anche in collaborazione con altri centri di ricerca nazionali e internazionali [25, 26].

I dati presentati in questo quaderno sono pubblicati sul sito Internet del CPO Piemonte (www.cpo.it), dove saranno aggiornati periodicamente.



FREQUENZA DEI TUMORI INFANTILI

2.1 INCIDENZA

Nella popolazione pediatrica piemontese sono stati registrati, durante il periodo 1967-2001, 3.360 casi di tumore maligno. Il tipo di neoplasia più frequente è rappresentato dalle leucemie nel loro insieme (e le LLA in particolare), seguito dai TSNC e dai linfomi. La massima frequenza di casi si osserva tra i bambini tra 0 e 4 anni di età, con 1.429 casi (42,5% del totale), di cui 278 (8,3% del totale) diagnosticati entro il primo anno di vita: tra questi ultimi i retinoblastomi (RB), i TW e i sarcomi dei tessuti molli (STM) sono i tipi maggiormente rappresentati. Nella classe di età 10-14 anni (768 casi, 28,2% del totale) le neoplasie più frequenti sono le LLA, gli osteosarcomi (OS) e gli HD.

I tassi di incidenza per classi di età e il rapporto tra il tasso di incidenza nei due sessi sono riportati in tabella 1. Nel primo anno di età, globalmente per maschi e femmine, si rileva il tasso più elevato (209,5 per milione di bambini per anno) che discende progressivamente nelle successive classi di età. La frequenza è maggiore tra i maschi per la maggior parte dei tipi istologici. Per i linfomi, sia non Hodgkin (NHL) sia HD il rapporto M:F è particolarmente elevato: rispettivamente 2,5, 2,9 e 1,9. Per contro, tra i tumori delle cellule germinali si osserva un eccesso di femmine (M:F 0,6).

In tabella 2 sono riportati i tassi di incidenza (standardizzati per età) nei diversi periodi di diagnosi (1967-71; 1972-76; 1977-81; 1982-86; 1987-91; 1992-96; 1997-2001). Per l'insieme di tutti i tumori si osserva un aumento tra i primi due periodi (122,6 e 129,3 per milione di bambini per anno), i due successivi (139,3 e 135,9) e gli

ultimi tre (154,9; 173,3; 195,2). L'aumento osservato per le LLA da 11,5 per milione di bambini per anno nel 1967-71 a 45,8 nel 1997-2001 è in parte dovuto al miglioramento delle tecniche diagnostiche e in parte ad un reale incremento della frequenza di questa malattia. I TSNC, mostrano un aumento sia nel loro insieme, sia per i principali tipi istologici. Nel periodo più recente, i tassi di incidenza per tutti i principali tipi istologici tra i bambini del Piemonte sono simili a quelli riportati per altre popolazioni dei paesi a standard di vita occidentale [4, 20].

Nelle figure da 1 a 4 la distribuzione dei tassi di incidenza di alcuni tumori infantili viene presentata attraverso mappe geografiche della Regione. Questo tipo di rappresentazione degli indicatori di rischio ha l'obiettivo di individuare eventuali disomogeneità nella struttura della distribuzione spaziale della frequenza di malattie. Per ciascun comune, è stato calcolato il rapporto fra il totale di casi osservati e il totale di casi attesi (il numero dei casi che ci si aspetterebbe se in quel comune agissero i tassi di incidenza di tutta la Regione): tale rapporto si chiama rapporto standardizzato di incidenza (SIR: Standardised Incidence Ratio) e tiene in conto la diversa composizione della popolazione pediatrica per classi di età [27]. Le stime dei SIR per eventi rari (quali i tumori pediatrici) o popolazioni piccole (quali le popolazioni di alcuni comuni piemontesi) sono caratterizzate da una grande instabilità. Ne consegue che la rappresentazione cartografica dei SIR per ciascun comune può fornire un'immagine fuorviante della distribuzione geografica del rischio [28, 29]. Per ridur-

re la variazione casuale dei dati osservati, si utilizzano stime bayesiane dei SIR (BSIR), che permettono di tenere conto, oltre che degli eventi osservati in ciascun comune, anche di informazioni relative alla distribuzione di malattia nei comuni adiacenti e nell'intera Regione.

I SIR e i BSIR si possono interpretare come rischi relativi, ovvero la misura di quanto un rischio è aumentato (o diminuito) relativamente a un valore di riferimento di 1, corrispondente al tasso di incidenza di tutta la Regione.

Nelle mappe di seguito riportate (figure 1-4) sono rappresentati i SIR e i BSIR relativi all'incidenza di tutte le leucemie, leucemie linfatiche acute, tumori del sistema nervoso centrale e tutti i tumori nel loro complesso, nel periodo dal 1976 al 2001, nei bambini di età 0-14 anni residenti in Piemonte.

Le mappe dei SIR sono di difficile interpretazione, perché dominate da valori estremi che risentono della variabilità delle stime. Le mappe dei BSIR forniscono invece un'immagine smussata e più interpretabile della distribuzione del rischio. La variazione del rischio in tutta la Regione è molto bassa, come si vede dai valori del range di variazione riportati per ogni mappa: il rischio relativo di incidenza per tutti i tumori, per esempio, varia da un minimo di 0,96 ad un massimo di 1,04. I comuni indicati con colore più scuro, ovvero quelli caratterizzati da un'incidenza più elevata, presentano dunque un aumento di rischio massimo del 4% rispetto al resto della Regione. Questo accade per tutte le categorie considerate.

Il rischio appare dunque uniformemente distribuito su tutto il territorio della Regione, con variazioni minime che suggeriscono:

- incidenza di tutte le leucemie più elevata nel Piemonte orientale con un gradiente da Nord a Sud, e più bassa nella provincia di Torino,
- incidenza di leucemia linfatica acuta più elevata nel Piemonte settentrionale e orientale,

- incidenza di tumori del sistema nervoso centrale più elevata nel Piemonte settentrionale e nel comune di Torino e alcuni comuni limitrofi,
- incidenza di tutti i tumori più elevata nel Piemonte settentrionale e nella zona metropolitana di Torino.

2.2 PREVALENZA

La prevalenza misura il numero totale di casi di malattia presenti in un dato momento in una popolazione, includendo quindi non solo i casi nuovi, ma anche i casi diagnosticati in anni precedenti e non deceduti. La prevalenza varia in funzione del numero di nuovi casi (cioè dell'incidenza) e della durata media della malattia. Nel caso delle neoplasie la durata della malattia non viene considerata ma i casi, una volta diagnosticati, sono considerati nel computo della prevalenza per tutta la loro vita.

Nel 2003 la stima della prevalenza per i bambini fino a 14 anni residenti in Piemonte era di 95 su 100.000. Il numero assoluto di casi prevalenti, considerando tutte le età, nel 2003 è stato stimato in circa 1.900 in tutto il Piemonte. Attualmente in Piemonte circa 1.000 persone con oltre 20 anni di età sono sopravvissute da un tumore maligno diagnosticato tra 0 e 14 anni di età.

L'aumento del numero di persone lungosopravvissute, che auspichiamo guarite, da una neoplasia maligna, richiede una particolare attenzione da parte delle autorità sanitarie che deve essere compatibile con il diritto di queste persone ad un inserimento in pieno nella vita sociale e affettiva. Il fabbisogno di risorse per l'avvio di programmi sanitari (che prevedano ad esempio periodici controlli dello stato di salute) o sociali (inserimento delle persone guarite in un contesto scolastico o lavorativo) loro specificatamente rivolti dopo la conclusione del trattamento, deve essere ancora valutato.

2.3 MORTALITÀ

Nel periodo 1967-2001 in Piemonte si sono osservati 1.538 decessi per tumore maligno

in età pediatrica. In tabella 3 sono presentati i tassi di mortalità (standardizzati per età) calcolati per periodi quinquennali di decesso e tipo di tumore. Si osserva una progressiva riduzione del tasso di mortalità, che passa da $91/10^6$ nel periodo 1967-71 a $37/10^6$ nel periodo 1997-2001. Questo trend temporale decrescente è simile a quello degli altri Paesi Occidentali [30]. A questo andamento contribuisce in larga misura la riduzione dei tassi di mortalità per LLA (da $30/10^6$ negli anni

'70 a $10/10^6$ alla fine degli anni '90 [31]); per gli altri tipi di tumore il trend non raggiunge significatività statistica, probabilmente a causa dell'esiguità dei numeri assoluti.

Uno studio condotto dal RTIP sui fattori correlati con la mortalità nei primi 28 giorni dopo la diagnosi dei tumori ha evidenziato come l'età inferiore ad 1 anno alla diagnosi, il tipo di tumore e il periodo di diagnosi siano i determinanti più importanti della mortalità precoce [14].

Tabella 1. Registro dei Tumori Infantili del Piemonte, 1967-2001. Numero di casi e tassi di incidenza (annui per milione), standardizzati per età secondo la struttura per età della popolazione italiana del 1981, per tipo istologico e classi di età, e rapporto maschi/femmine (M/F).

Table 1. Childhood Cancer Registry of Piedmont 1967-2001. Number of cases and incidence rates (per million person-years) standardised by age to the Italian population at the 1981 national census, by tumor type and age-groups, and male/female ratio (M/F).

TIPI ISTOLOGICI	CLASSI DI ETÀ (in anni)						M/F ⁽¹⁾
	0	1-4	5-9	10-14	0-14		
	Tasso	Tasso	Tasso	Tasso	Tasso	Numero casi	
LEUCEMIE	38,4	90,6	45,2	27,6	48,5	1121	1,1
Leucemia linfatica acuta	14,3	72,3	30,8	16,7	34,1	791	1,2
Leucemia non linfatica acuta	12,1	7,5	6,7	7,1	6,9	158	1,1
LINFOMI	6,8	11,6	16,9	24,1	17,9	395	2,5
Linfoma di Hodgkin	1,5	2,5	5,5	12,2	7,2	156	1,9
Linfoma non Hodgkin	0,8	5,2	7,9	7,5	6,8	150	2,9
TUMORI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE	21,9	36,0	38,9	28,5	33,4	753	1,2
Ependimoma	2,3	6,4	3,3	2,1	3,5	81	0,7
Astrocitoma	8,3	14,3	12,8	11,0	12,2	276	1,5
Medulloblastoma	4,5	5,4	8,6	4,4	6,1	136	1,8
TUMORI DEL SISTEMA NERVOSO SIMPATICO	57,3	22,2	4,9	2,1	10,4	254	1,2
RETINOBLASTOMI	22,6	8,4	0,9	0,1	3,4	85	1,2
TUMORI RENALI	20,3	17,0	4,5	0,6	6,7	161	0,8
TUMORI EPATICI	6,8	2,5	0,4	0,9	1,4	33	0,9
TUMORI OSSEI	0,8	1,6	6,3	15,1	8,3	179	0,9
SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (STM)	17,3	9,7	7,0	8,1	8,5	195	1,2
TUMORI A CELLULE GERMINALI	12,8	4,3	2,4	3,4	3,7	86	0,6
CARCINOMI	0,8	0,5	2,6	6,7	3,6	78	0,9
ALTRI E NON SPECIFICATI TUMORI	3,8	1,6	0,3	0,5	0,8	20	1,4
TUTTI I TUMORI	tassi	209,5	206,0	130,1	117,8	146,7	1,2
	numero casi	278	1151	988	943	3360	

1) il rapporto M/F è calcolato in base ai tassi di incidenza all'età 0-14 anni, standardizzati per età.

Tabella 2. Registro dei Tumori Infantili del Piemonte, 1967-2001. Tassi di incidenza (annui per milione), standardizzati per età secondo la struttura per età della popolazione italiana del 1981, per tipo istologico e periodo di diagnosi. Negli anni 1970-75 l'attività del RTIP è stata limitata alla Provincia di Torino.

Table 2. Childhood Cancer Registry of Piedmont 1967-2001. Incidence rates (per million person-years) standardised by age to the Italian population at the 1981 national census, by tumor type and period of diagnosis. Data in the period 1970-75 are limited to the Province of Turin.

TIPI ISTOLOGICI	PERIODO DI DIAGNOSI								
	1967-71	1972-76	1977-81	1982-86	1987-91	1992-96	1997-01	1967-01	
	Tasso	Tasso	Tasso	Tasso	Tasso	Tasso	Tasso	Tasso	
LEUCEMIE	40,6	45,5	47,3	46,4	50,4	57,2	58,4	48,5	
Leucemia linfatica acuta	11,5	32,0	36,8	36,7	39,3	44,7	45,8	34,1	
Leucemia non linfatica acuta	2,3	6,1	7,2	7,5	7,1	10,5	10,5	6,9	
LINFOMI	13,1	16,8	19,4	14,0	20,0	18,4	26,9	17,9	
Linfoma di Hodgkin	5,0	8,5	7,0	5,3	6,6	6,5	13,5	7,2	
Linfoma non Hodgkin	6,3	6,9	9,5	4,9	6,3	6,0	5,8	6,8	
TUMORI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE	22,2	27,7	30,7	32,6	34,4	42,9	52,1	33,4	
Ependimoma	1,0	1,3	3,3	2,6	3,9	7,2	7,8	3,5	
Astrocitoma	7,0	7,4	9,5	12,7	13,4	16,3	23,6	12,2	
Medulloblastoma	4,1	6,4	5,8	5,7	7,2	6,6	7,5	6,1	
TUMORI DEL SISTEMA NERVOSO SIMPATICO	8,3	8,1	9,2	11,4	11,0	11,6	15,9	10,4	
RETINOBLASTOMI	4,0	2,3	3,5	2,4	3,3	4,8	3,9	3,4	
TUMORI RENALI	6,1	4,6	7,3	5,7	6,3	6,4	10,8	6,7	
TUMORI EPATICI	0,8	1,8	1,8	0,8	2,3	1,0	1,2	1,4	
TUMORI OSSEI	9,3	6,5	7,8	8,6	10,8	8,8	4,7	8,3	
SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI	7,1	8,0	6,9	8,3	10,3	10,7	10,2	8,5	
TUMORI A CELLULE GERMINALI	2,6	4,0	1,9	3,7	4,3	6,6	4,6	3,7	
CARCINOMI	5,2	3,4	2,8	2,1	2,0	4,9	6,5	3,6	
ALTRI E NON SPECIFICATI TUMORI	3,4	0,9	0,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,8	
TUTTI I TUMORI	tassi	122,6	129,3	139,3	135,9	154,9	173,3	195,2	146,7
	numero casi	473	403	601	478	459	464	482	3360

Figura 1a. Registro dei Tumori Infantili del Piemonte, 1967-2001. Rappresentazione per aree geografiche dei rapporti standardizzati di incidenza per tutte le leucemie. SIR: Standardised Incidence Ratio.

Figure 1a. Childhood Cancer Registry of Piedmont 1967-2001. Geographical representation of the standardized incidence ratios for all leukemias. SIR: Standardised Incidence Ratio.

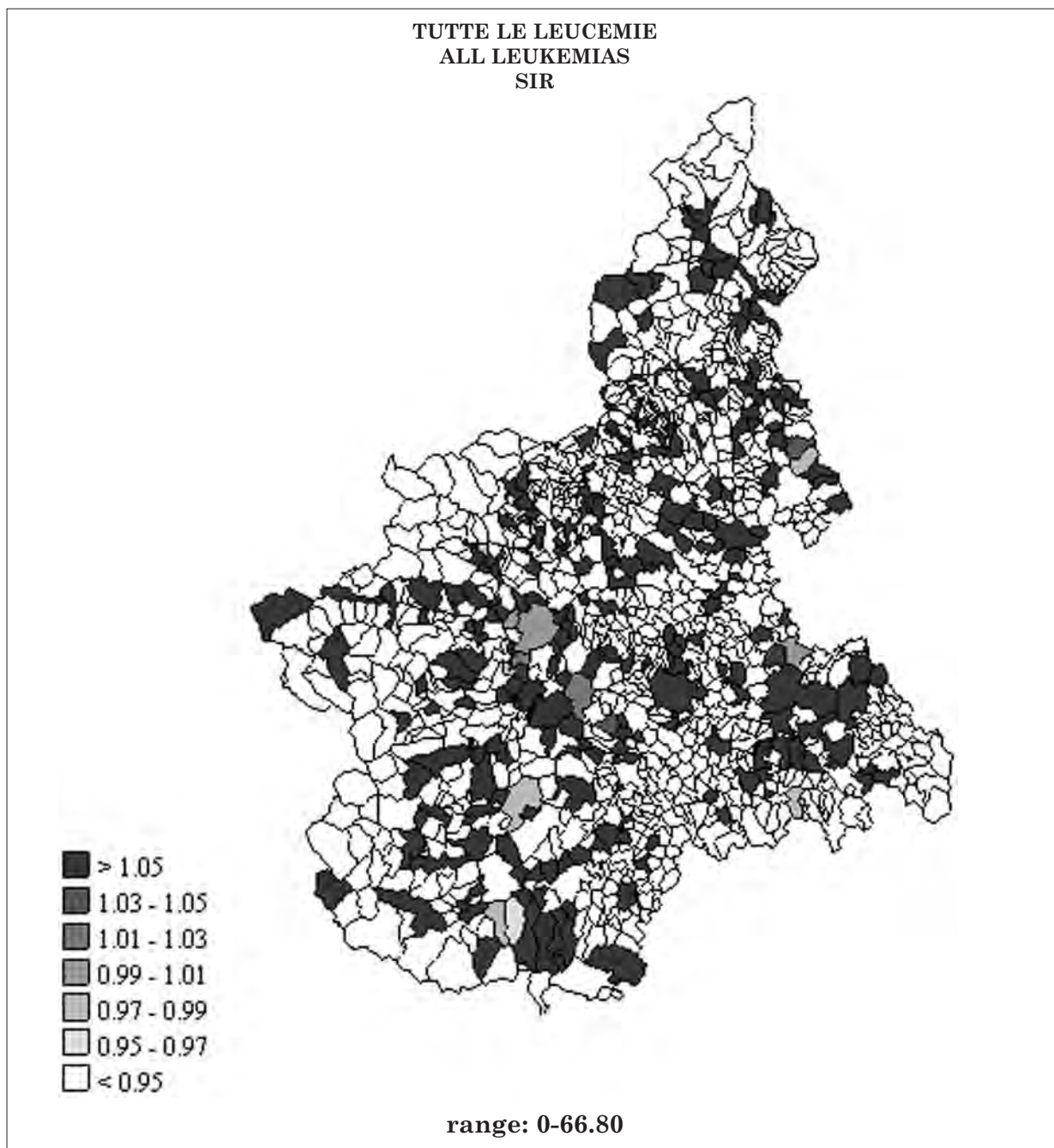


Figura 1b. Registro dei Tumori Infantili del Piemonte, 1967-2001. Rappresentazione per aree geografiche dei rapporti standardizzati di incidenza per tutte le leucemie. BSIR: Bayesian Standardised Incidence Ratio.

Figure 1b. Childhood Cancer Registry of Piedmont 1967-2001. Geographical representation of the standardized incidence ratios for all leukemias. BSIR: Bayesian Standardised Incidence Ratio.

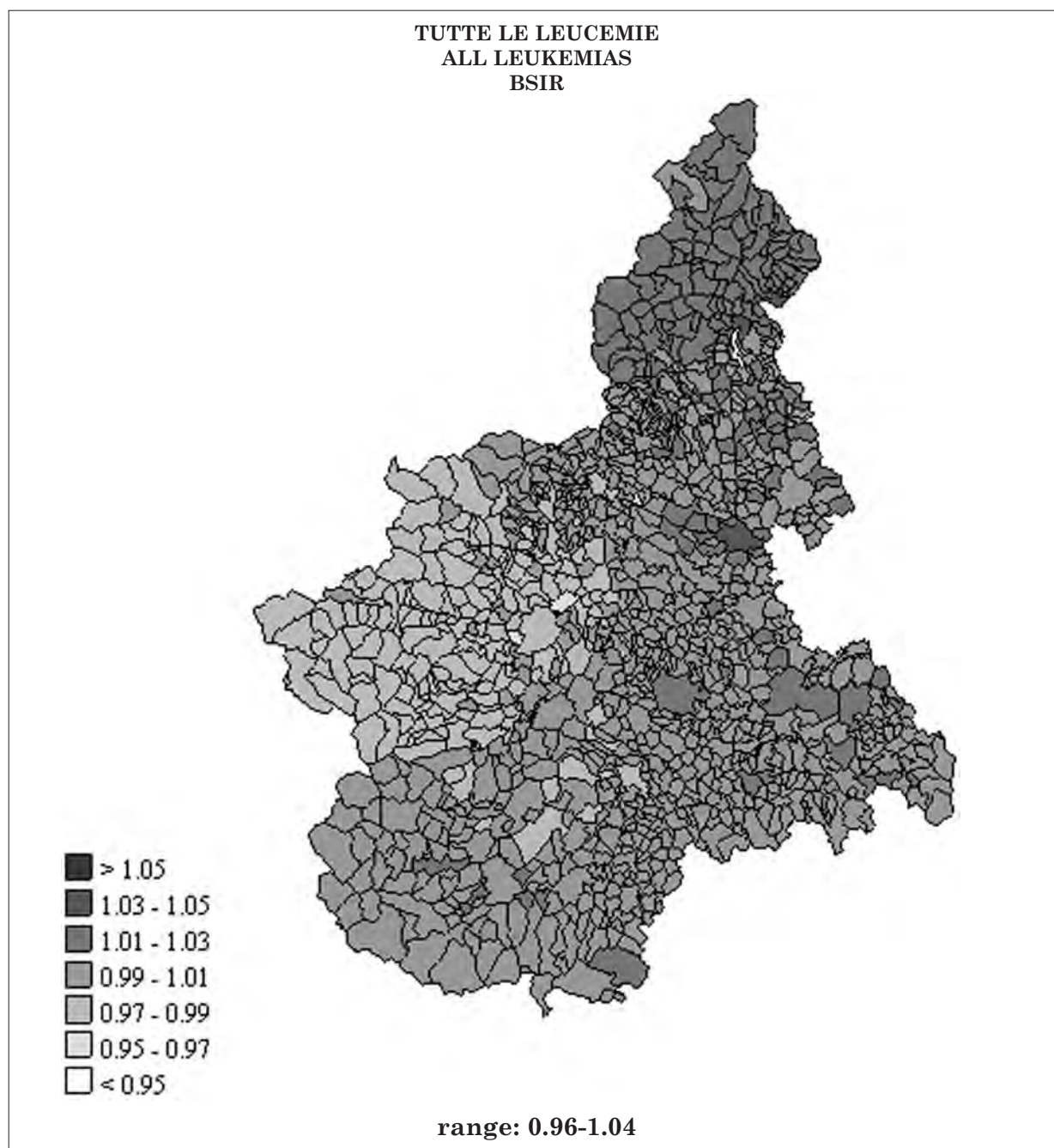


Figura 2a. Registro dei Tumori Infantili del Piemonte, 1967-2001. Rappresentazione per aree geografiche dei rapporti standardizzati di incidenza per le Leucemie Linfatiche Acute. SIR: Standardised Incidence Ratio.

Figure 2a. Childhood Cancer Registry of Piedmont 1967-2001. Geographical representation of the standardized incidence ratios for Acute Lymphocytic Leukemias. SIR: Standardised Incidence Ratio.

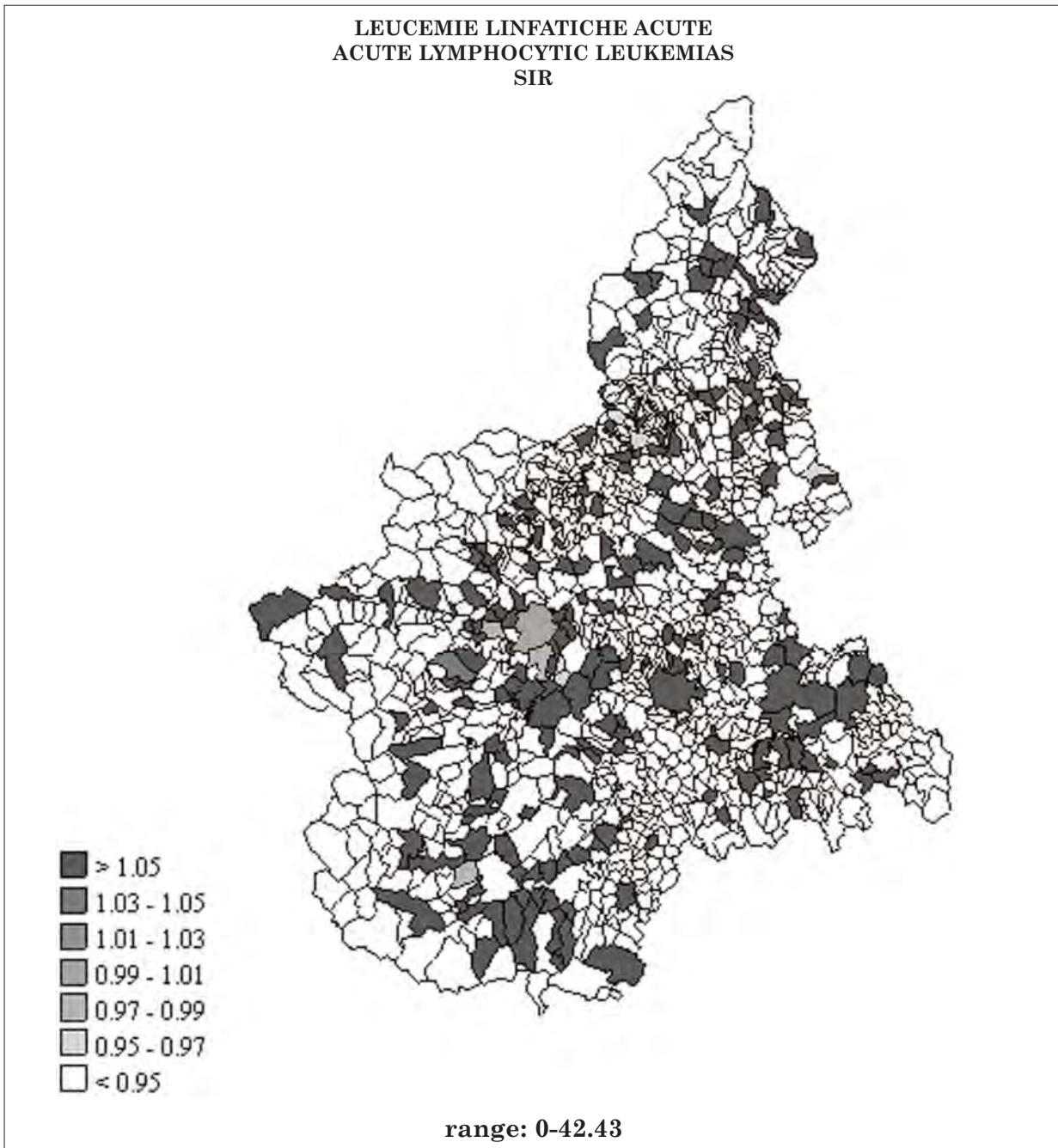


Figura 2b. Registro dei Tumori Infantili del Piemonte, 1967-2001. Rappresentazione per aree geografiche dei rapporti standardizzati di incidenza per le Leucemie Linfatiche Acute. BSIR: Bayesian Standardised Incidence Ratio.

Figure 2b. Childhood Cancer Registry of Piedmont 1967-2001. Geographical representation of the standardized incidence ratios for Acute Lymphocytic Leukemias. BSIR: Bayesian Standardised Incidence Ratio.

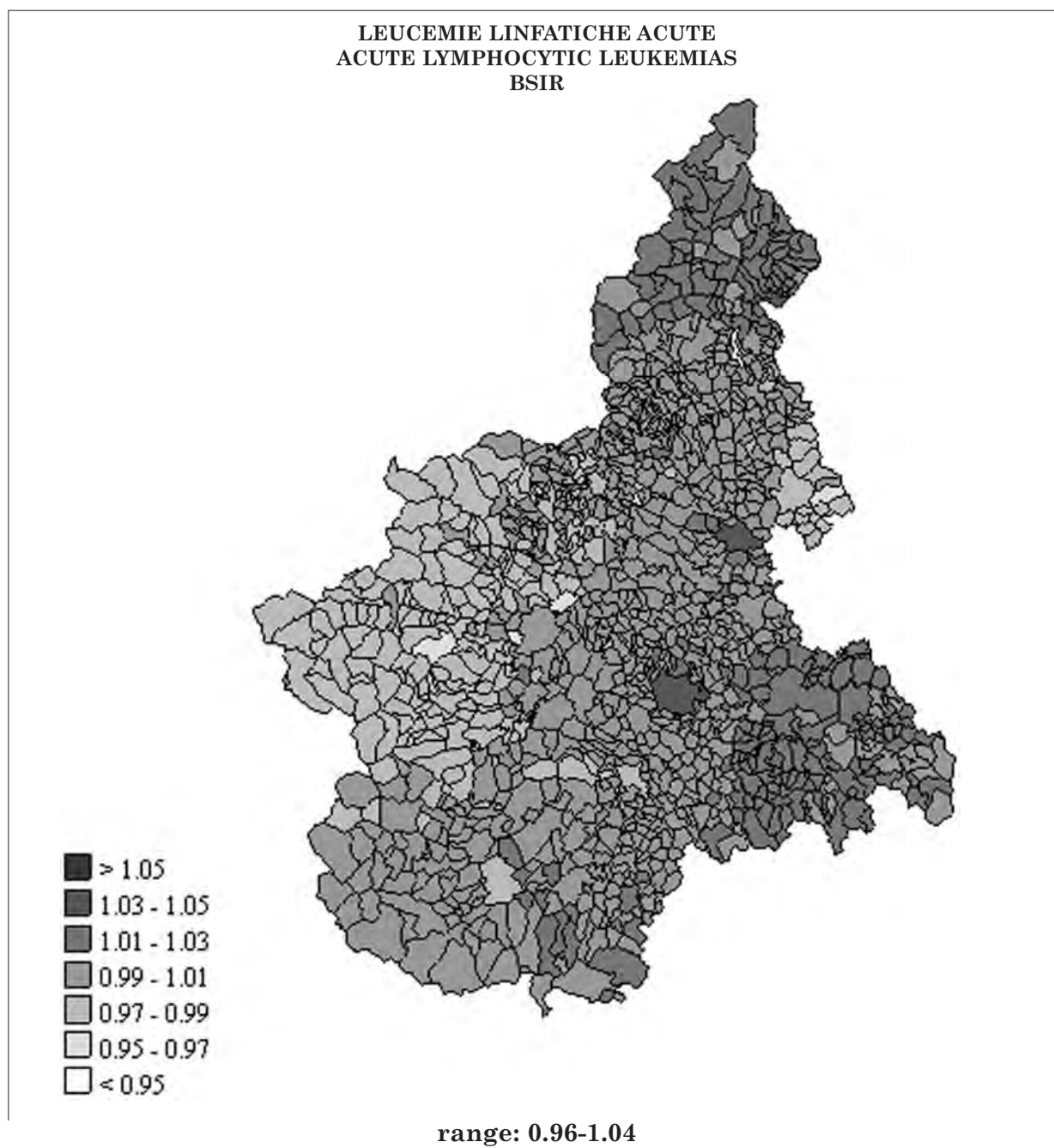


Figura 3a. Registro dei Tumori Infantili del Piemonte, 1967-2001. Rappresentazione per aree geografiche dei rapporti standardizzati di incidenza per i tumori del Sistema Nervoso Centrale. SIR: Standardised Incidence Ratio.

Figure 3a. Childhood Cancer Registry of Piedmont 1967-2001. Geographical representation of the standardized incidence ratios for Central Nervous System tumors. SIR: Standardised Incidence Ratio.

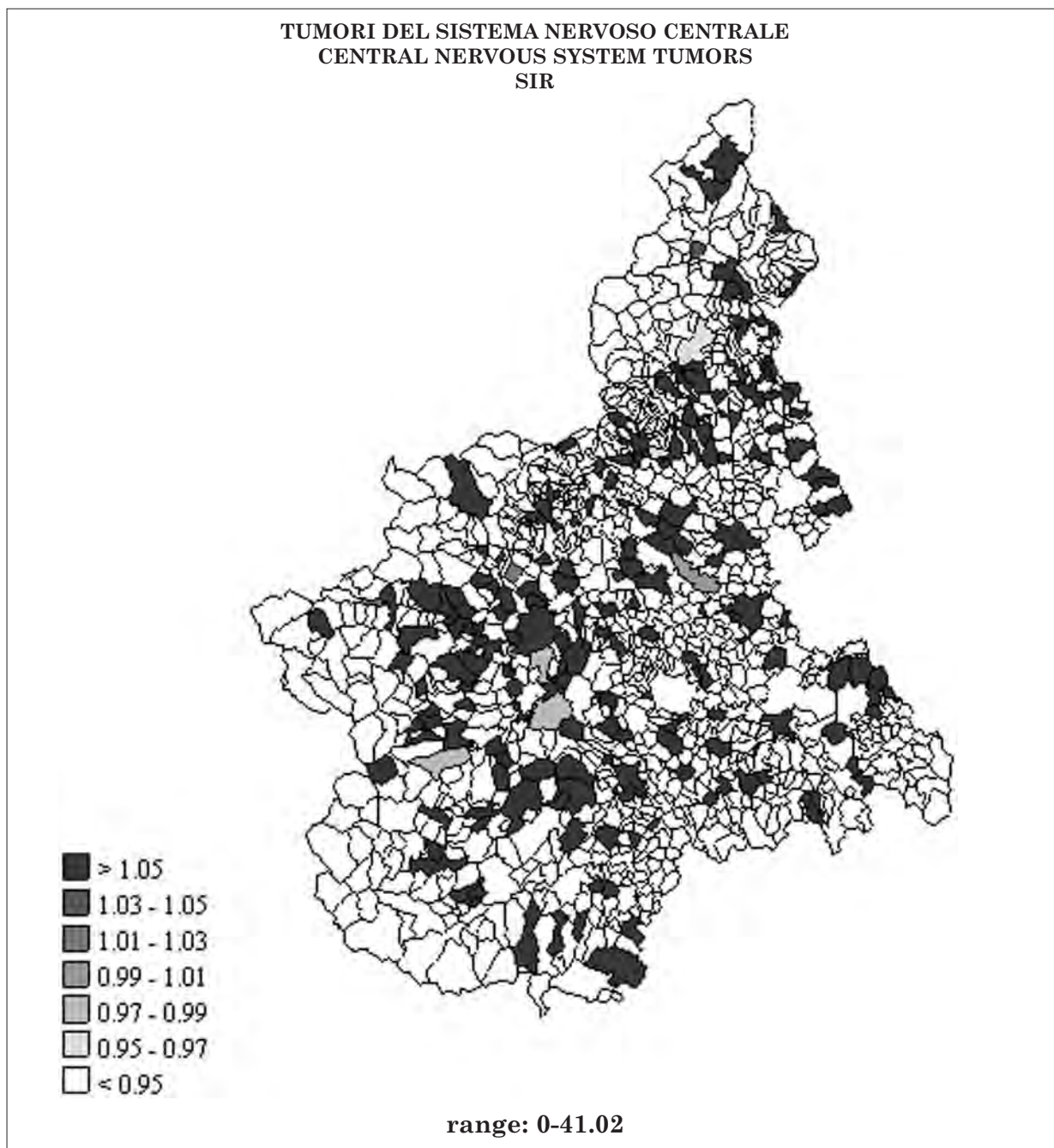


Figura 3b. Registro dei Tumori Infantili del Piemonte, 1967-2001. Rappresentazione per aree geografiche dei rapporti standardizzati di incidenza per i tumori del Sistema Nervoso Centrale. BSIR: Bayesian Standardised Incidence Ratio.

Figure 3b. Childhood Cancer Registry of Piedmont 1967-2001. Geographical representation of the standardized incidence ratios for Central Nervous System tumors. BSIR: Bayesian Standardised Incidence Ratio).

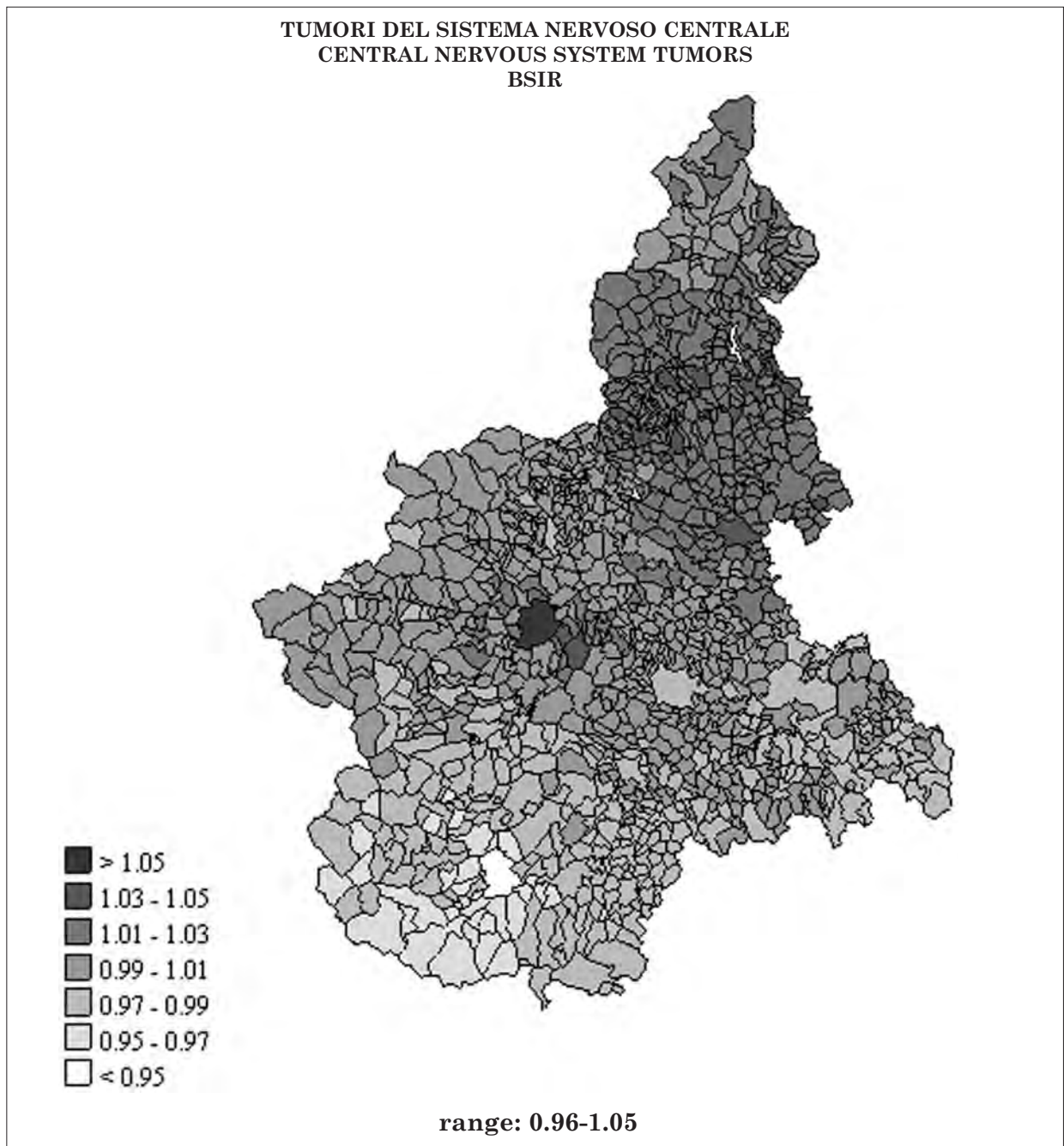


Figura 4a. Registro dei Tumori Infantili del Piemonte, 1967-2001. Rappresentazione per aree geografiche dei rapporti standardizzati di incidenza per tutti i tumori. SIR: Standardised Incidence Ratio.

Figure 4a. Childhood Cancer Registry of Piedmont 1967-2001. Geographical representation of the standardized incidence ratios for all tumors. SIR: Standardised Incidence Ratio.

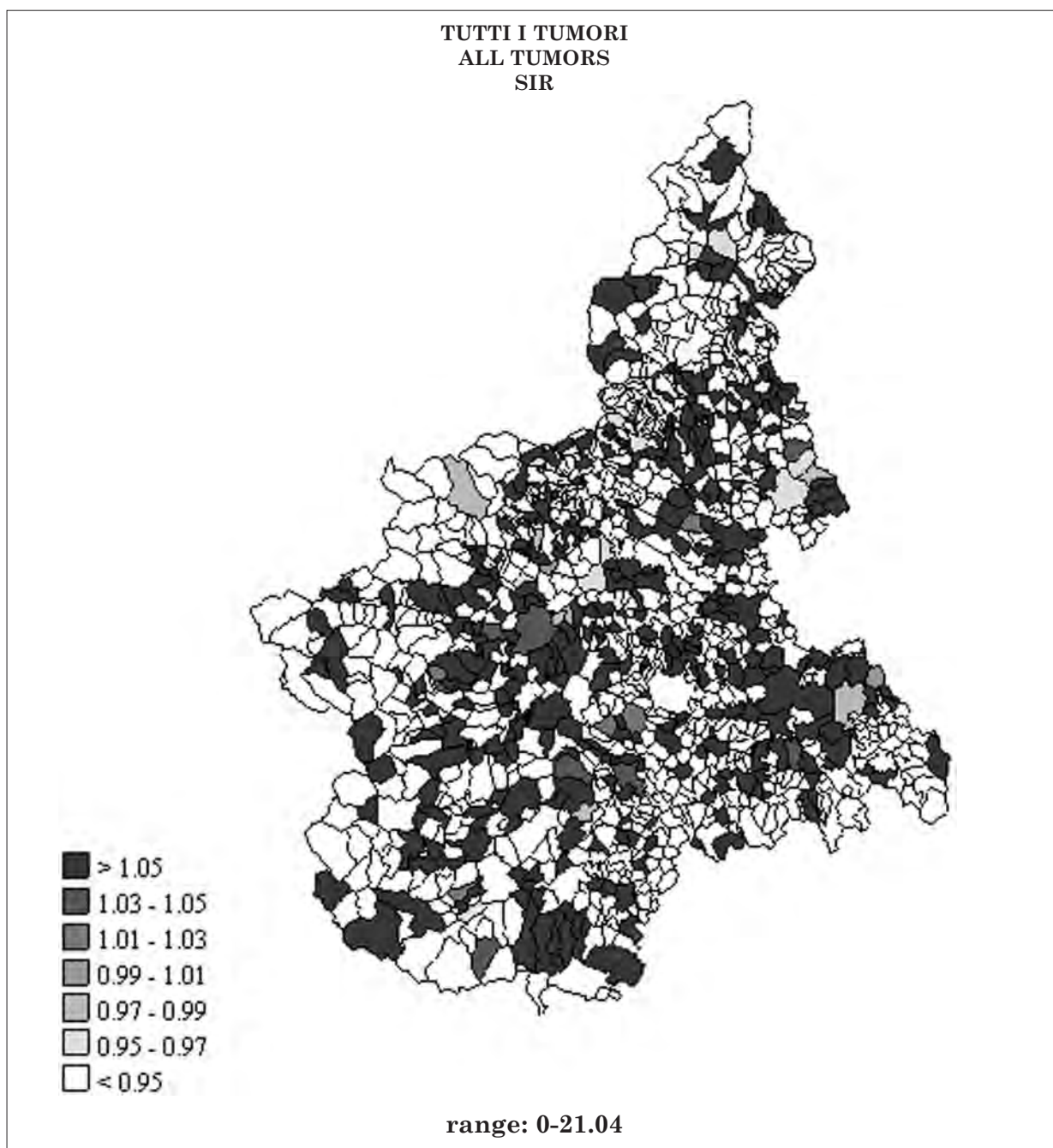


Figura 4b. Registro dei Tumori Infantili del Piemonte, 1967-2001. Rappresentazione per aree geografiche dei rapporti standardizzati di incidenza per tutti i tumori. BSIR: Bayesian Standardised Incidence Ratio.

Figure 4b. Childhood Cancer Registry of Piedmont 1967-2001. Geographical representation of the standardized incidence ratios for all tumors. BSIR: Bayesian Standardised Incidence Ratio.

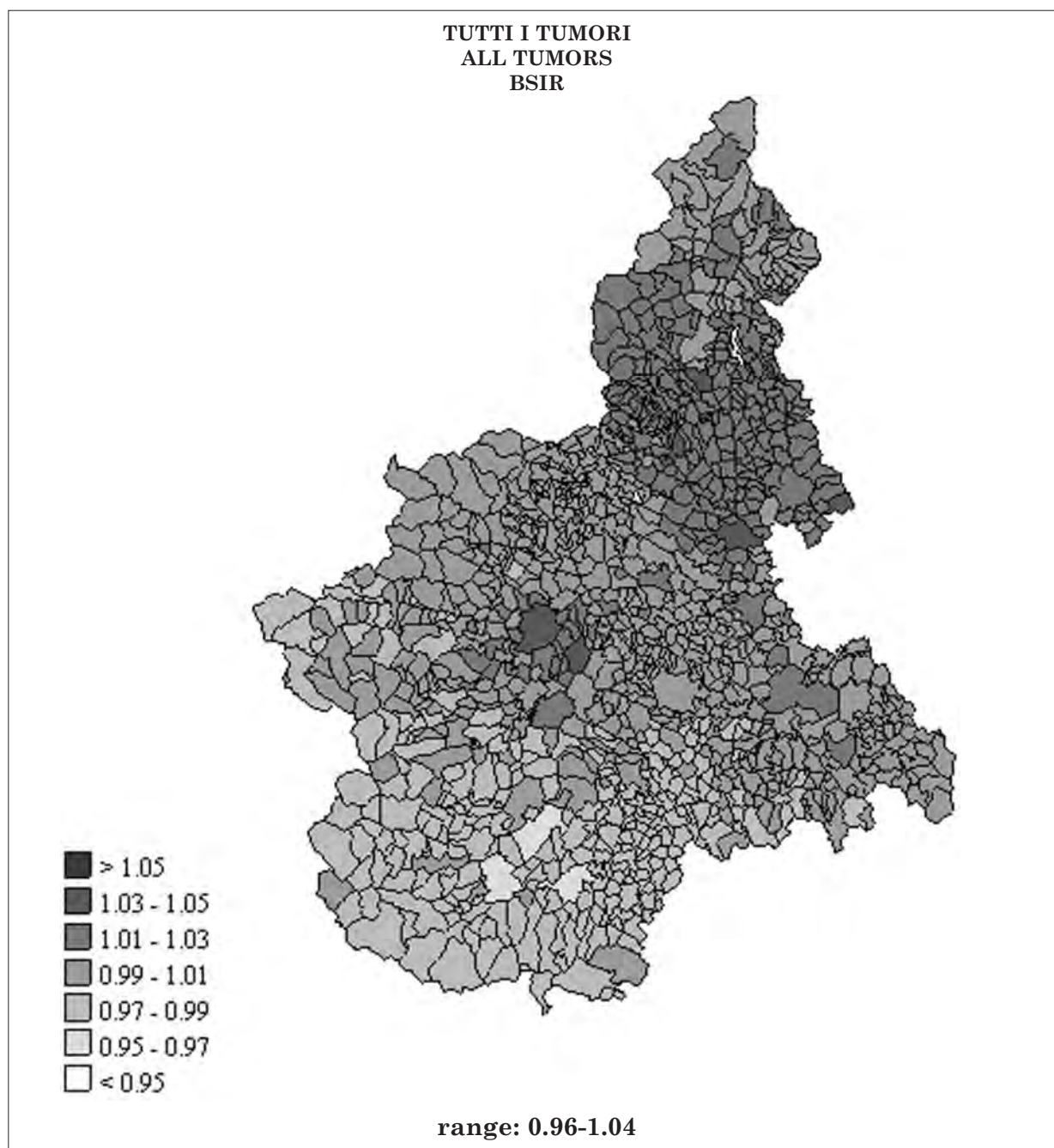


Tabella 3. Registro dei Tumori Infantili del Piemonte 1967-2001. Numero di casi e tassi di mortalità (annui per milione) standardizzati per età secondo la struttura per età della popolazione italiana del 1981, per periodo di decesso e tipo di tumore.

Table 3. Childhood Cancer Registry of Piedmont 1967-2001. Number of cases and mortality rates (per million person-years), standardised by age to the Italian population at the 1981 national census, by period of death and tumor type.

TIPI ISTOLOGICI	PERIODO DI DECESSO							1967-01 Numero Decessi
	1967-71	1972-76	1977-81	1982-86	1987-91	1992-96	1997-01	
	Tasso	Tasso	Tasso	Tasso	Tasso	Tasso	Tasso	
LEUCEMIE	38,2	33,6	27,3	20,5	17,3	15,7	7,5	560
Leucemia linfoblastica acuta	10,1	21,2	18,7	12,9	10,7	8,2	5,1	302
Leucemia acuta non linfatica	2,3	5,0	5,8	6,1	4,3	6,4	1,3	103
LINFOMI	9,3	9,5	6,8	4,8	6,6	4,5	2,6	145
Morbo di Hodgkin	3,1	3,2	0,7	0,5	1,9	0,4	0,0	32
Linfoma Non-Hodgkin	5,3	5,5	4,7	1,9	2,3	2,4	1,3	79
TUMORI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE	16,6	19,1	20,0	13,7	12,3	9,7	14,0	353
Ependimoma	0,7	0,3	2,6	1,4	1,7	2,2	2,8	39
Astrocitoma	4,1	4,6	4,6	3,7	4,0	2,4	4,6	94
Medulloblastoma	3,4	5,9	5,3	3,2	2,8	2,2	3,0	86
Altri e non specificati	8,3	8,4	7,4	5,5	3,8	2,7	3,6	134
TUMORI DEL SISTEMA NERVOSO SIMPATICO	6,1	7,0	5,9	5,7	6,1	4,6	4,4	137
RETINOBLASTOMA	1,3	1,5	0,5	0,6	0,3	0,6	0,0	17
TUMORI RENALI	3,2	1,4	3,0	0,6	2,1	1,4	1,2	48
TUMORI EPATICI	0,8	1,8	1,6	0,8	1,0	0,3	0,4	24
TUMORI OSSEI	7,3	5,5	5,9	4,5	4,5	2,3	1,3	104
SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI	3,3	4,2	4,0	3,7	3,6	3,6	3,8	86
TUMORI A CELLULE GERMINALI	1,4	2,7	1,6	0,8	1,4	1,0	1,0	34
CARCINOMI	1,8	0,7	1,2	0,8	0,0	0,8	0,4	19
ALTRI E NON SPECIFICATI TUMORI	1,6	0,9	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	11
TUTTI I TUMORI								
tassi	90,9	87,8	77,9	56,6	55,3	44,6	36,6	
numero decessi	351	274	336	199	164	119	95	1538

RICOVERI OSPEDALIERI PER I TUMORI INFANTILI

Le tabelle da 4 a 6 presentano i dati relativi ai ricoveri per tumore infantile (età 0-14) avvenuti nel 2004. La tabella 4a presenta il numero di ricoveri di bambini residenti in Piemonte, avvenuti in ospedali piemontesi, suddivisi per causa e modalità del ricovero. In questa tabella (e nelle successive tabelle 4b e 4c) sono inclusi anche i tumori benigni, in qualsiasi organo. La tabella 4b presenta i ricoveri di bambini piemontesi in ospedali di altre regioni. La tabella 4c i ricoveri in Piemonte di bambini di altre regioni. Complessivamente i ricoveri di bambini tra 0 e 14 anni residenti in Piemonte in ospedali piemontesi sono stati 2.559, di cui 1.315 in regime di Day-Hospital (DH) e 1.244 in ricovero ordinario (tabella 4a). I corrispondenti numeri di giornate di ricovero sono 4.085 e 7.600. Nel 2003 erano avvenuti 2.246 ricoveri, di cui 1.129 in DH e 1.117 in ricovero ordinario, per 3.476 e 7.065 giornate di ricovero (dati ottenuti dalla "Relazione sanitaria sull'oncologia in Piemonte: aspetti epidemiologici" pubblicata nel gennaio 2005). Il maggior numero di ricoveri avvenuti in Piemonte nel 2004 rispetto al 2003 trova la sua parziale corrispondenza in una diminuzione dei ricoveri avvenuti in altre regioni (tabella 4b), che sono stati 514 nel 2004 (250 in DH per 709 giorni di ricovero e 254 ricoveri ordinari per 2.050 giorni di ricovero) mentre erano stati 560 nel 2003 (277 in DH per 588 giorni di ricovero e 283 ricoveri ordinari per 1.907 giorni di ricovero).

La tabella 4c è utile per valutare la capacità di attrazione di pazienti da altre regioni. Nel 2004 si sono verificati 372 ricoveri di residenti in altre regioni, contro 387 nel 2003.

La tabella 5 presenta la frequenza di ricoveri per polo oncologico di residenza.

Nella tabella sono inclusi solo i tumori maligni o benigni endocranici, da cui la numerosità più ridotta rispetto alle tabelle 4a - 4c. I ricoveri sono suddivisi in ricoveri di DH e ricoveri ordinari ed inoltre sono suddivisi in ricoveri avvenuti in Piemonte e ricoveri avvenuti in altre regioni.

Complessivamente sono stati registrati 2.245 ricoveri, di cui 1.865 in ospedali piemontesi (per 10.092 giornate di degenza) e 380 in ospedali di altre regioni (per 2.335 giornate di degenza). La proporzione di giornate di ricovero in ospedali piemontesi è stata del 81,2%. La proporzione di ricoveri in ospedali piemontesi è maggiore per i poli di Torino e di Biella (98,7 e 95,8 rispettivamente) mentre è inferiore per i poli di Cuneo, Alessandria-Asti e Novara (78,9, 37,6 e 66,7 rispettivamente). I risultati per i ricoveri di DH e per i ricoveri ordinari sono analoghi a quanto riferito per l'insieme di tutti i ricoveri, per i poli di Alessandria-Asti e Novara. Per il polo di Cuneo si osserva invece che la migrazione riguarda essenzialmente i ricoveri ordinari. La tabella 6 presenta l'elenco degli ospedali con il numero di ricoveri, suddiviso per regione (ospedali del Piemonte e ospedali di altre regioni). Relativamente al Piemonte la maggior frequenza di ricoveri (1.595, di cui 771 di DH e 824 ordinari) avviene presso l'Ospedale Regina Margherita, Centro di Riferimento Regionale. I ricoveri in strutture extra-regionali sono concentrati in strutture di eccellenza. I ricoveri in altre strutture sono una proporzione ridotta, verosimilmente associata ad eventi occasionali, come il ricovero durante le vacanze.

RICOVERI OSPEDALIERI PER I TUMORI INFANTILI

Tabella 4a. Registro dei Tumori Infantili del Piemonte, 2004. Ricoveri negli ospedali del Piemonte di bambini (età: 0-14 anni) residenti in Piemonte per tipo istologico e regime di ricovero. (DM = degenza media; GG = giornate di degenza).

Table 4a. Childhood Cancer Registry of Piedmont, 2004. Admission in Piedmont Hospitals for children (age: 0-14 years) resident in Piedmont by tumor type and mode of production (day care, in-patient).

TIPO ISTOLOGICO	REGIME DI RICOVERO										TOT. N
	DAY HOSPITAL					RICOVERO ORDINARIO					
	N	%	DM	GG	%	N	%	DM	GG	%	
LEUCEMIE	454	34,5	4,5	2064	50,5	340	27,3	7,2	2431	32,0	794
LINFOMI	74	5,6	3,3	247	6,0	80	6,4	10,0	799	10,5	154
TUMORI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE											
Maligni	77	5,9	4,0	306	7,5	107	8,6	6,9	741	9,8	184
Benigni	9	0,7	1,9	17	0,4	60	4,8	8,2	490	6,4	69
SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI	21	1,6	5,0	105	2,6	93	7,5	5,1	471	6,2	114
SARCOMI OSSEI	34	2,6	3,7	125	3,1	48	3,9	6,7	320	4,2	82
TUMORI MALIGNI ALTRE SEDI	52	4,0	3,9	201	4,9	78	6,3	5,5	426	5,6	130
METASTASI E SEDI NASCOSTE	111	8,4	3,7	406	9,9	104	8,4	6,2	647	8,5	215
TUMORI BENIGNI ALTRE SEDI	400	30,4	1,2	473	11,6	294	23,6	3,8	1120	14,7	694
CHEMIOTERAPIA	1	0,1	8,0	8	0,2	4	0,3	2,8	11	0,1	5
VISITE DI CONTROLLO	4	0,3	1,5	6	0,1	1	0,1	4,0	4	0,1	5
RICOVERI PER ALTRE CAUSE	78	5,9	1,6	127	3,1	35	2,8	4,0	140	1,8	113
TOTALE	1315	100,0	3,1	4085	100,0	1244	100,0	6,1	7600	100,0	2559

Tabella 4b. Registro dei Tumori Infantili del Piemonte, 2004. Ricoveri negli ospedali fuori Piemonte di bambini (età: 0-14 anni) residenti in Piemonte per tipo istologico e regime di ricovero. (DM = degenza media; GG = giornate di degenza).

Table 4b. Childhood Cancer Registry of Piedmont, 2004. Admission in extra Piedmont Hospitals for children (age: 0-14 years) resident in Piedmont by tumor type and mode of production (day care, in-patient).

TIPO ISTOLOGICO	REGIME DI RICOVERO										TOT. N
	DAY HOSPITAL					RICOVERO ORDINARIO					
	N	%	DM	GG	%	N	%	DM	GG	%	
LEUCEMIE	110	44,0	3,6	396	55,9	79	29,9	9,5	748	36,5	189
LINFOMI	10	4,0	5,8	58	8,2	16	6,1	8,4	134	6,5	26
TUMORI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE											
Maligni	16	6,4	3,1	50	7,1	10	3,8	22,7	227	11,1	26
Benigni	2	0,8	1,5	3	0,4	10	3,8	10,4	104	5,1	12
SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI	3	1,2	7,0	21	3,0	27	10,2	5,1	137	6,7	30
SARCOMI OSSEI	3	1,2	2,0	6	0,8	5	1,9	6,0	30	1,5	8
TUMORI MALIGNI ALTRE SEDI	30	12,0	1,1	33	4,7	22	8,3	10,7	235	11,5	52
METASTASI E SEDI NASCOSTE	7	2,8	4,6	32	4,5	12	4,5	5,1	61	3,0	19
TUMORI BENIGNI ALTRE SEDI	55	22,0	1,7	96	13,5	79	29,9	4,2	328	16,0	134
CHEMIOTERAPIA	7	2,8	1,0	7	1,0	7
RICOVERI PER ALTRE CAUSE	7	2,8	1,0	7	1,0	4	1,5	11,5	46	2,2	11
TOTALE	250	100,0	2,8	709	100,0	264	100,0	7,8	2050	100,0	514

Tabella 4c. Registro dei Tumori Infantili del Piemonte, 2004. Ricoveri negli ospedali del Piemonte di bambini (età: 0-14 anni) residenti fuori Piemonte per tipo istologico e regime di ricovero. (DM = degenza media; GG = giornate di degenza).

Table 4c. Childhood Cancer Registry of Piedmont, 2004. Admission in Piedmont Hospitals for children (age: 0-14 years) resident in other Italian regions by tumor type and mode of production (day care, in-patient).

TIPO ISTOLOGICO	REGIME DI RICOVERO										TOT. N
	DAY HOSPITAL					RICOVERO ORDINARIO					
	N	%	DM	GG	%	N	%	DM	GG	%	
LEUCEMIE	78	47,9	4,5	348	54,6	58	27,8	12,3	713	39,5	136
LINFOMI	14	8,6	2,9	41	6,4	8	3,8	6,5	52	2,9	22
TUMORI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE											
Maligni	17	10,4	5,4	92	14,4	35	16,7	7,7	269	14,9	52
Benigni	15	7,2	5,3	79	4,4	15
SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI	4	2,5	1,0	4	0,6	7	3,3	8,0	56	3,1	11
SARCOMI OSSEI	1	0,5	2,0	2	0,1	1
TUMORI MALIGNI ALTRE SEDI	8	4,9	3,4	27	4,2	24	11,5	7,5	180	10,0	32
METASTASI E SEDI NASCOSTE	26	16,0	4,0	103	16,2	27	12,9	8,0	215	11,9	53
TUMORI BENIGNI ALTRE SEDI	10	6,1	1,3	13	2,0	23	11,0	8,0	184	10,2	33
CHEMIOTERAPIA	1	0,5	5,0	5	0,3	1
VISITE DI CONTROLLO	1	0,5	14,0	14	0,8	1
RICOVERI PER ALTRE CAUSE	6	3,7	1,5	9	1,4	9	4,3	3,9	35	1,9	15
TOTALE	163	100,0	3,9	637	100,0	209	100,0	8,6	1804	100,0	372

Tabella 5. Registro dei Tumori Infantili del Piemonte, 2004. Ricoveri negli ospedali del Piemonte di bambini (età: 0-14 anni) residenti in Piemonte per polo oncologico di residenza, regione e regime di ricovero. Sono compresi solo i tumori maligni ed i tumori benigni endocranici. (GG = giornate di degenza).

Table 5. Childhood Cancer Registry of Piedmont, 2004. Admission in Piedmont Hospitals for children (age: 0-14 years) resident in Piedmont by oncologic centre, region and mode of production (day care, in-patient). Only malignant tumors and endocranial benign tumors are included.

POLO ONCOLOGICO DI RESIDENZA	REGIME DI RICOVERO												TOTALE									
	DAY HOSPITAL			RICOVERO ORDINARIO			PIEMONTE			ALTRE REGIONI			PIEMONTE			ALTRE REGIONI						
	N	GG	%	N	GG	%	N	GG	%	N	GG	%	N	GG	%	N	GG	%	N	GG	%	
TORINO EST-OVEST	380	1580	99,1	12	15	0,9	426	2809	98,4	8	45	1,6	806	4389	98,7	20	60	1,3	826			
NOVARA	129	574	68,7	80	262	31,3	135	934	65,6	47	490	34,4	264	1508	66,7	127	752	33,3	391			
CUNEO	148	427	91,0	18	42	9,0	162	1302	75,6	29	420	24,4	310	1729	78,9	47	462	21,1	357			
IVREA	134	558	97,0	10	17	3,0	149	923	92,8	9	72	7,2	283	1481	94,3	19	89	5,7	302			
ALESSANDRIA-ASTI	66	295	51,8	72	274	48,2	43	279	29,1	90	680	70,9	109	574	37,6	162	954	62,4	271			
BIELLA	58	178	98,3	3	3	1,7	35	233	94,0	2	15	6,0	93	411	95,8	5	18	4,2	98			
TOTALE	915	3612	85,5	195	613	14,5	950	6480	79,0	185	1722	21,0	1865	10092	81,2	380	2335	18,8	2245			

Tabella 6. Registro dei Tumori Infantili del Piemonte, 2004. Ricoveri negli ospedali del Piemonte di bambini (età: 0-14 anni) residenti in Piemonte per istituto e regime di ricovero. Sono compresi solo i tumori maligni ed i tumori benigni endocranici. (GG = giornate di degenza).

Table 6. Childhood Cancer Registry of Piedmont, 2004. Admission in Piedmont Hospitals for children (age: 0-14 years) resident in Piedmont by hospital and mode of production (day care, in-patient). Only malignant tumors and endocranial benign tumors are included.

ISTITUTO DI RICOVERO	REGIME DI RICOVERO										TOT. N
	RICOVERO ORDINARIO					DAY HOSPITAL					
	N	%	DM	GG	%	N	%	DM	GG	%	
OSP. INFANTILE REGINA MARGHERITA TORINO	824	86,7	6,9	5645	87,1	771	84,3	3,7	2849	78,9	1595
OSP. SANT'ANDREA VERCELLI	23	2,4	4,5	103	1,6	46	5,0	1,7	79	2,2	69
OSP. MAGGIORE SS. ANNUNZIATA SAVIGLIANO	15	1,6	7,1	106	1,6	24	2,6	2,9	70	1,9	39
OSP. MAGGIORE DELLA CARITÀ NOVARA	16	1,7	9,9	159	2,5	11	1,2	5,8	64	1,8	27
OSP. INFANTILE C. ARRIGO ALESSANDRIA	17	1,8	8,5	144	2,2	9	1,0	8,0	72	2,0	26
OSPEDALE IVREA	7	0,7	4,6	32	0,5	12	1,3	5,0	60	1,7	19
ASO S. GIOVANNI MOLINETTE TORINO	6	0,6	5,7	34	0,5	9	1,0	2,4	22	0,6	15
OSP. CIVICO DI S. LAZZARO-ALBA	7	0,7	5,1	36	0,6	6	0,7	6,8	41	1,1	13
STAB. OSPEDALIERO VERBANIA	3	0,3	1,7	5	0,1	10	1,1	21,0	210	5,8	13
OSP. DEGLI INFERMI DI BIELLA	4	0,4	4,8	19	0,3	6	0,7	6,3	38	1,1	10
OSP. CIV. "E. AGNELLI" PINEROLO	5	0,5	3,0	15	0,2	3	0,3	10,7	32	0,9	8
OSP. MAURIZIANO "UMBERTO I" TORINO	4	0,4	2,3	9	0,1	4
OSP. SS. ANTONIO E MARGHERITA TORTONA	1	0,1	3,0	3	0,0	2	0,2	30,5	61	1,7	3
C.T.O. TORINO	3	0,3	42,7	128	2,0	3
OSP. MARTINI TORINO	1	0,1	2,0	2	0,0	1	0,1	1,0	1	0,0	2
OSP. S. SPIRITO CASALE MONF. TO	2	0,2	3,5	7	0,1	2
C.C. KOELLIKER TORINO	2	0,2	1,0	2	0,0	2
OSP. CIV. SS. ANTONIO E BIAGIO ALESSANDRIA	2	0,2	1,5	3	0,0	2
OSP. CIVILE DI ASTI	2	0,2	1,0	2	0,1	2
OSP. CIVICO CHIVASSO	2	0,2	1,5	3	0,0	2
OSP. CIVILE DI MONDOVI'	1	0,1	0,0	0	0,0	1
ASO S. CROCE E CARLE CUNEO	1	0,1	3,0	3	0,0	1
STABILIM. OSPEDALIERO CIRIÈ	1	0,1	9,0	9	0,2	1
PRESIDIO SANITARIO DI BOVES	1	0,1	18,0	18	0,3	1
OSP. DERMATOLOGICO S. LAZZARO TORINO	1	0,1	1,0	1	0,0	1
OSP. DEGLI INFERMI - RIVOLI	1	0,1	3,0	3	0,0	1
OSP. SANTO SPIRITO BRA	1	0,1	1,0	1	0,0	1
ASO "S. LUIGI" ORBASSANO	1	0,1	1,0	1	0,0	1
OSP. SANTA CROCE MONCALIERI	1	0,1	0,0	0	0,0	1
TOTALE	950	100,0	6,8	6480	100,0	915	100,0	3,9	3612	100,0	1865



PROGNOSI ED EFFETTI TARDIVI

4.1 SOPRAVVIVENZA

Fin dai primi anni '70, gli studi di popolazione e gli studi clinici nei paesi più industrializzati hanno mostrato trend di sopravvivenza in crescita per le neoplasie in età pediatrica, dovuti sia ai miglioramenti delle tecniche diagnostiche, sia agli avanzamenti in ambito terapeutico [20, 32, 33].

Le percentuali di sopravvivenza in Piemonte sono simili a quelle riportate nel resto d'Italia [34], nel resto dell'Europa [20, 32, 35, 36] e negli Stati Uniti [4]. In Piemonte l'aumento della sopravvivenza ha avuto un picco negli anni '70 ed è proseguito in maniera più graduale fino ai periodi più recenti (2000-01). La disponibilità di efficaci terapie anti-blastiche e di supporto sono alla base del miglioramento prognostico osservato per i bambini affetti da tumori maligni [37, 38].

In tabella 7 sono riportate le percentuali di sopravvivenza calcolate per i bambini piemontesi con tumore maligno diagnosticato nel periodo 1970-2001; le informazioni sullo stato in vita dei pazienti sono state aggiornate al 30 giugno 2004. Nelle figure 5 e 6, sono rappresentate le curve di sopravvivenza per periodi di diagnosi successivi e limitatamente ad alcune categorie istologiche (classificazione ICC: International Classification of Childhood Cancers). La maggior parte dei tumori mostra un trend temporale positivo di sopravvivenza; tale aumento risulta particolarmente marcato per le LLA (le percentuali di sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi sono aumentate da 24,7% nel periodo 1970-74 a 87,8% nel 1995-99) e le leucemie non-linfatiche acute. Per gli HD la sopravvivenza a lungo termine, già alta nel periodo 1970-74, mostra un ulteriore incremento nel periodo 1975-79 e rima-

ne stabile su valori alti nei periodi più recenti. Per il NHL si registra invece un aumento della sopravvivenza lungo tutto il periodo di studio simile a quanto osservato per le LLA. L'aumento della sopravvivenza nei periodi di diagnosi più recenti è inoltre apprezzabile anche per i Tumori del Sistema Nervoso Simpatico (TSNS), i TW, gli OS e i Sarcomi di Ewing (ES).

I TSNC non mostrano invece un andamento stabile nel tempo nelle percentuali di sopravvivenza. La sopravvivenza a 5 anni cresce infatti fino al 1994 (dal 32,8% nel 1970-74 al 80,3% al 1990-94), ma decresce nei periodi successivi. Per i medulloblastomi si osserva una graduale diminuzione della sopravvivenza a partire dal periodo 1990-94. Per i RB si può notare un andamento crescente della sopravvivenza, ma con fluttuazioni nei diversi periodi di diagnosi.

I STM mostrano invece andamenti differenti per i rhabdomiosarcomi e i non-rhabdomiosarcomi: per i primi la sopravvivenza cresce fino al periodo 1975-79 e rimane stabile successivamente, mentre per i non-rhabdomiosarcomi non si registrano sostanziali cambiamenti nel tempo.

L'indagine sui fattori di rischio ha mostrato che l'età inferiore ad un anno e la minore estensione del tumore al momento della diagnosi sono fattori prognostici positivi per il neuroblastoma e il ganglioneuroblastoma, mentre un numero di globuli bianchi superiore a 50.000 per mmc. è associato ad una diminuzione della sopravvivenza nei casi di leucemia linfatica acuta e leucemia non-linfatica acuta.

In tabella 8 e in figura 7 vengono presentate le analisi di sopravvivenza calcolate con il metodo definito "misto" [39]. Tale metodo

Tabella 7. Registro dei Tumori Infantili del Piemonte 1970-2001. Sopravvivenza cumulativa (percentuale) a 5 e 10 anni dalla diagnosi, per periodo di diagnosi e tipo di tumore, e log-rank test per il trend. (Per i periodi più recenti è stata calcolata la sopravvivenza a 3 e 5 anni).

Table 7. Childhood Cancer Registry of Piedmont 1970-2001 - Five- and 10-year cumulative survival (percentage), by period of diagnosis and tumor type, and log-rank test for trend. (For most recent periods 3- and 5-years cumulative survival was calculated).

ANNI DALLA DIAGNOSI TIPO ISTOLOGICO	PERIODO DI DIAGNOSI																		trend p value		
	1970-74		1975-79		1980-84		1985-89		1990-94		1995-99		2000-01								
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%							
LEUCEMIA LINFATICA ACUTA	77	25	18	56	52	134	60	57	111	77	76	120	85	79	124	91	88	47	91	<0,0001	
LEUCEMIA ACUTA NON LINFATICA	12	0	0	33	18	28	29	25	24	42	42	21	38	38	29	69	69	8	100	<0,0001	
LINFOMA DI HODGKIN	18	72	67	32	91	875	22	91	18	83	83	14	93	93	27	100	100	11	100	0,0099	
LINFOMA NON-HODGKIN	13	25	25	41	46	44	35	51	34	67	67	39	69	67	30	83	83	7	71	<0,0001	
TUMORI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE	62	33	31	119	42	38	119	57	53	110	68	63	102	83	80	114	77	74	56	75	<0,0001
Ependimoma	4	33	33	6	50	17	16	44	44	8	50	50	16	81	81	18	72	61	10	80	0,0453
Astrocitoma	22	41	36	41	58	56	32	78	72	47	74	68	43	91	88	49	82	79	21	86	<0,0001
Medulloblastoma	11	0 ^a	0 ^a	27	22	15	24	46	37	18	78	67	18	67	56	17	65	59	8	62	<0,0001
Altri gliomi	25	40	40	45	38	38	47	53	51	37	59	57	25	84	84	30	80	80	17	65	<0,0001
TUMORI SISTEMA NERVOSO SIMPATICO	18	11	11	40	30	30	41	41	39	34	65	56	38	62	51	35	71	69	22	76	<0,0001
RETINOBLASTOMA	7	57	57	12	83	83	10	60	60	5	100	100	15	93	93	16	94	87	5	100	0,0133
TUMORE DI WILMS	13	38	38	30	63	63	25	80	80	15	87	87	18	67	67	22	91	91	12	92	0,0017
OSTEOSARCOMA	12	17	17	15	20	20	17	59	59	26	65	61	13	61	61	3	67	67	4	50	0,0011
SARCOMA DI EWING	3	0 ^a	0 ^a	7	14	14	14	50	36	12	50	50	10	90	90	8	75	75	2	50	0,0009
RABDOMIOSARCOMA	4	25	25	18	67	50	18	72	67	18	67	61	15	80	67	13	69	61	1	. ^b	0,2176
FIBROSARCOMA E ALTRI SARCOMI	14	36	36	14	50	50	8	62	62	14	50	50	15	67	67	13	77	61	9	56	0,2711
ALTRI TUMORI	53	32	30	54	35	33	36	33	33	43	63	60	36	69	69	35	91	91	17	88	<0,0001
TUTTI I TUMORI	306	30	27	567	48	45	507	56	53	464	68	65	456	76	73	469	84	81	201	82	<0,0001

N.: numero di casi incidenti

a) Tutti i casi con tempi di sopravvivenza inferiori

b) Tutti i casi con osservazione troncata

permette di ottenere delle proiezioni di sopravvivenza a lungo termine per i soggetti diagnosticati nei periodi più recenti, combinando analisi di coorte e analisi di periodo.

ANALISI DELLA SOPRAVVIVENZA SULLA BASE DEI DATI DELL'ASSOCIAZIONE ITALIANA DI EMATOLOGIA E ONCOLOGIA PEDIATRICA.

L'Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP), fondata all'inizio degli anni '70, include attualmente 53 centri di oncologia pediatrica distribuiti in quasi tutte le regioni italiane e ha coordinato i maggiori studi collaborativi sul trattamento delle neoplasie pediatriche in Italia. Dal 1989 è stato costituito un data-base centralizzato in cui vengono registrati dati anagrafici e clinici di tutti i pazienti seguiti in uno dei centri AIEOP. Tale data-base comprende 10.013 casi di neoplasia infantile diagnosticati dal 1989 al 1998, di cui 4.500 tra leucemie e linfomi (ovvero oltre il 90% dei casi incidenti in Italia dal 1989), ed è stato utilizzato sinora prevalentemente a scopo descrittivo, ma costituisce una fonte di dati unica anche per la valutazione della sopravvivenza in diverse aree italiane.

Attualmente è in corso uno studio collaborativo, coordinato dal RTIP, che utilizza tale data-base per l'indagine sulla sopravvivenza dei casi di tumore infantile trattati presso i centri di oncoematologia pediatrica italiani. Le informazioni sullo stato in vita sono state ottenute in parte dai dati contenuti nel data-base stesso e in parte con richieste al comune di residenza, secondo procedure validate in altri studi. Il follow-up sullo stato in vita è stato concluso nel 2004 e le analisi statistiche sono in corso di svolgimento (tecniche univariate e multivariate, modello di Cox). Si prevede di terminare le analisi nel 2006 con pubblicazioni previste nell'anno successivo.

4.2 EFFETTI TARDIVI E SECONDI TUMORI

La comparsa di un secondo tumore maligno in persone a cui durante l'infanzia è stata

diagnosticata una neoplasia, è un evento raro - anche se il rischio è maggiore rispetto a quello del resto della popolazione - ma carico di risvolti importanti dal punto di vista eziologico, clinico e psicologico [40].

La frequenza dei secondi tumori maligni è stata studiata nel 1997 dal RTIP nella coorte dei 2.328 bambini inclusi nel registro con diagnosi nel periodo 1967-89. I casi sono stati reperiti - oltre che dagli archivi del RTIP e del Registro Tumori generale della città di Torino (che comprende un registro nominativo dei residenti in Piemonte deceduti per tumore) - attraverso i medici di medicina generale i reparti di oncologia dell'adulto del Piemonte e di regioni vicine.

Sono stati così identificati 18 casi che hanno sviluppato un secondo tumore (116,5/100.000 persone/anno). L'incidenza tendeva ad aumentare con l'età. Il periodo di latenza era di circa 7,8 anni (range 0,3-17,6 anni). L'incidenza cumulativa cresceva da 0,11% dopo un anno dalla diagnosi del primo tumore a 3,57% dopo 20 anni. Non si sono osservate differenze tra i sessi o in base all'età a cui è stato diagnosticato il primo tumore. Il rischio presentava un progressivo aumento per i casi diagnosticati negli anni più recenti rispetto ai casi dei periodi precedenti, in cui la terapia era meno efficiente e aggressiva [15]. Le incidenze cumulative osservate sono risultate nello stesso ordine di grandezza seppure più basse di quelle riferite da serie cliniche sia nazionali [15] sia internazionali [41].

Attualmente il RTIP partecipa a diversi studi collaborativi sui secondi tumori e sugli effetti tardivi della terapia. Sono da ricordare in particolare:

a) il programma nazionale coordinato dal dr. Riccardo Haupt (Istituto Giannina Gaslini di Genova) e dal dr. Momcilo Jankovich (Ospedale S. Gerardo di Monza), il cui obiettivo è rilevare in modo esaustivo le informazioni cliniche sui trattamenti ricevuti e sulle eventuali complicazioni occorse durante le cure, per studiarne la relazione con il rischio

Tabella 8. Registro dei Tumori Infantili del Piemonte 1972-2001. Sopravvivenza cumulativa (CS%) a 5, 10, 15, 20 e 25 anni e intervallo di confidenza al 95% (95% CI), per tipo di tumore, stimata con metodo misto, combinando analisi di coorte e analisi di periodo (1997-2001) dove le coorti di diagnosi hanno follow-up incompleto.

Table 8. Childhood Cancer Registry of Piedmont 1972-2001. - Five, 10, 15, 20- and 25-year cumulative survival (CS%) and 95% confidence interval (95% CI) by diagnostic group estimated through mixed analysis, combining cohort analysis and period analysis (1997-2001) where cohorts of diagnosis have incomplete follow-up.

a) TIPO DI TUMORE E PERIODO DI DIAGNOSI	N	ANNI DALLA DIAGNOSI											
		5		10		15		20		25			
		CS%	95% CI	CS%	95% CI	CS%	95% CI	CS%	95% CI	CS%	95% CI		
LEUCEMIE													
1972-1976	155	31,2	23,4-38,9	26,8	19,4-34,2	26,1	18,8-33,4	26,1	18,8-33,4	26,1	18,8-33,4	26,1	18,8-33,4
1977-1981	204	50,5	43,6-57,4	46,6	39,7-53,4	43,6	36,8-50,4	43,6	36,8-50,4	43,6	36,8-50,4	43,1 ^a	36,3-49,9
1982-1986	160	60,0	52,4-67,6	56,9	49,2-64,5	55,6	47,9-63,3	55,6 ^a	47,9-63,3	55,6 ^a	47,9-63,3	55,0 ^a	47,3-62,7
1987-1991	147	70,1	62,7-77,5	68,0	60,5-75,6	66,6 ^a	59,0-74,3	66,6 ^a	59,0-74,3	66,6 ^a	59,0-74,3	65,9 ^a	58,2-73,5
1992-1996	156	75,0	68,2-81,8	72,3 ^a	65,3-79,3	70,8 ^a	63,6-78,0	70,8 ^a	63,6-78,0	70,8 ^a	63,6-78,0	70,0 ^a	62,7-77,3
1997-2001	145	84,7 ^a	79,0-90,5	81,7 ^a	75,4-88,0	80,0 ^a	73,5-86,6	80,0 ^a	73,5-86,6	80,0 ^a	73,5-86,6	79,1 ^a	72,4-85,8
LEUCEMIA LINFATICA ACUTA													
1972-1976	112	38,2	28,8-47,7	33,3	24,2-42,5	33,3	24,2-42,5	33,3	24,2-42,5	33,3	24,2-42,5	33,3	24,2-42,5
1977-1981	161	57,8	50,1-65,4	53,4	45,7-61,1	50,3	42,6-58,0	50,3	42,6-58,0	50,3	42,6-58,0	49,7 ^a	41,9-57,4
1982-1986	127	67,7	59,6-75,8	65,4	57,1-73,6	64,6	56,2-72,9	64,6 ^a	56,2-72,9	64,6 ^a	56,2-72,9	63,7 ^a	55,4-72,1
1987-1991	114	77,2	69,5-84,9	75,4	67,5-83,3	75,4 ^a	67,5-83,3	75,4 ^a	67,5-83,3	75,4 ^a	67,5-83,3	74,5 ^a	66,4-82,5
1992-1996	123	83,7	77,2-90,3	81,1 ^a	74,2-88,1	81,1 ^a	74,2-88,1	81,1 ^a	74,2-88,1	81,1 ^a	74,2-88,1	80,1 ^a	72,9-87,3
1997-2001	117	87,2 ^a	81,4-93,1	84,5 ^a	78,1-90,9	84,5 ^a	78,1-90,9	84,5 ^a	78,1-90,9	84,5 ^a	78,1-90,9	83,4 ^a	76,8-90,1

^a Stimata con analisi di periodo

continua

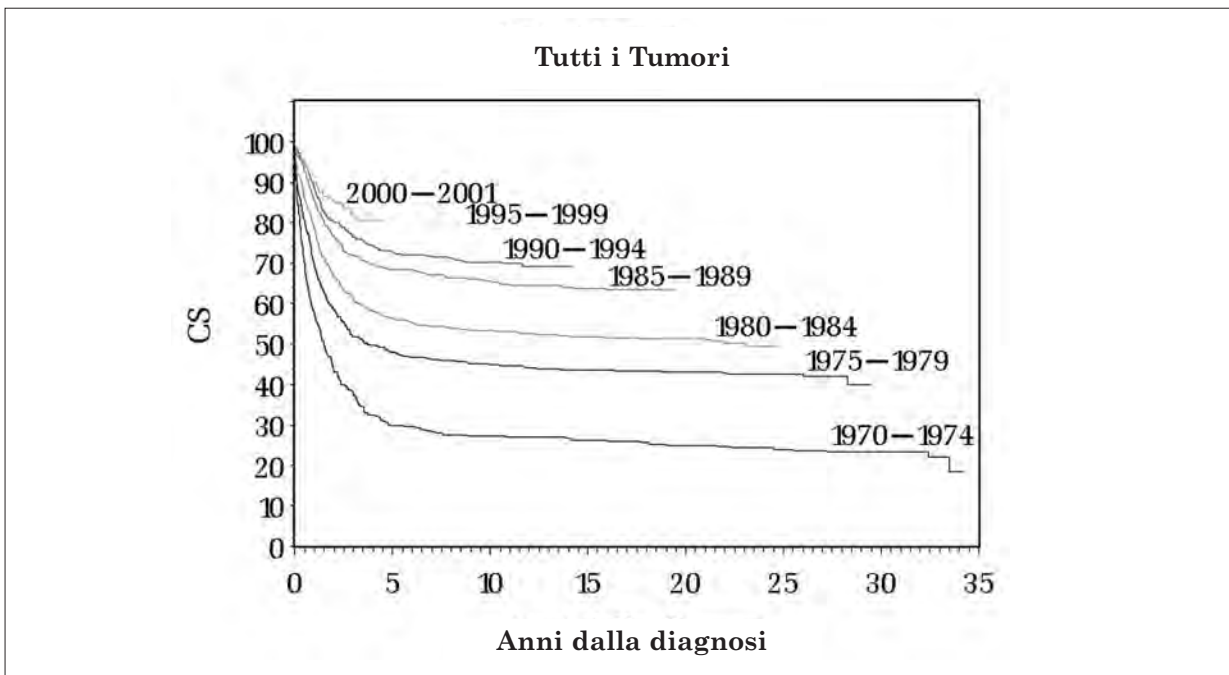
ANNI DALLA DIAGNOSI												
b) TIPO DI TUMORE E PERIODO DI DIAGNOSI	N	5		10		15		20		25		
		CS%	95% CI	CS%	95% CI	CS%	95% CI	CS%	95% CI	CS%	95% CI	
TUMORI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE												
1972-1976	90	33,4	22,9-43,9	30,8	20,6-41,1	28,2	18,3-38,2	27,0	17,1-36,8	25,7	16,0-35,4	
1977-1981	131	45,8	37,3-54,3	41,2	32,8-49,7	38,2	29,8-46,5	37,4	29,1-45,7	35,3 ^a	26,9-43,6	
1982-1986	120	65,0	56,5-73,5	62,5	53,8-71,2	59,2	50,4-68,0	57,0 ^a	48,1-66,0	53,8 ^a	44,2-63,3	
1987-1991	101	70,3	61,4-79,2	65,2	55,9-74,5	62,5 ^a	53,1-71,9	60,3 ^a	50,7-69,9	56,8 ^a	46,6-67,0	
1992-1996	115	81,7	74,6-88,8	77,6 ^a	69,8-85,4	74,4 ^a	69,8-85,4	71,7 ^a	63,0-80,5	67,6 ^a	57,6-77,6	
1997-2001	132	72,5 ^a	64,6-80,4	68,8 ^a	60,6-77,1	66,0 ^a	57,4-74,5	63,6 ^a	54,8-72,5	60,0 ^a	50,2-69,7	
ALTRI TUMORI												
1972-1976	196	44,2	36,7-51,8	42,4	34,9-50,0	42,4	34,9-50,0	40,6	33,1-48,1	39,4	31,9-46,8	
1977-1981	264	53,4	47,4-59,4	51,9	45,9-57,9	51,5	45,5-57,5	51,5	45,5-57,5	50,0 ^a	43,9-56,1	
1982-1986	196	65,8	59,2-72,4	62,7	55,9-69,5	61,2	54,3-68,0	60,6 ^a	53,8-67,5	58,9 ^a	51,9-65,8	
1987-1991	206	67,3	60,8-73,7	65,3	58,8-71,8	64,3 ^a	57,7-70,9	63,7 ^a	57,1-70,3	61,9 ^a	55,1-68,6	
1992-1996	192	74,5	68,3-80,6	73,9 ^a	67,6-80,1	72,7 ^a	66,4-79,1	72,1 ^a	65,7-78,5	70,0 ^a	63,3-76,6	
1997-2001	208	80,2 ^a	74,7-85,7	79,6 ^a	74,0-85,2	78,3 ^a	72,5-84,1	77,6 ^a	71,8-83,5	75,4 ^a	69,1-81,6	

ANNI DALLA DIAGNOSI												
c) TIPO DI TUMORE E PERIODO DI DIAGNOSI	N	5		10		15		20		25		
		CS%	95% CI	CS%	95% CI	CS%	95% CI	CS%	95% CI	CS%	95% CI	
TUTTI I TUMORI												
1972-1976	441	37,3	32,4-42,1	34,4	29,6-39,2	33,6	28,9-38,3	32,5	27,8-37,3	31,8	27,1-36,4	
1977-1981	599	50,8	46,7-54,8	47,7	43,7-51,7	45,9	41,9-49,9	45,7	41,8-49,7	44,4 ^a	40,4-48,5	
1982-1986	476	63,6	59,3-68,0	60,7	56,3-65,1	58,8	54,4-63,2	58,1 ^a	53,7-62,6	56,5 ^a	52,0-61,0	
1987-1991	454	68,9	64,6-73,1	66,2	61,8-70,5	64,6 ^a	60,2-69,0	63,9 ^a	59,5-68,3	62,1 ^a	57,5-66,6	
1992-1996	463	76,4	72,6-80,3	74,3 ^a	70,3-78,3	72,6 ^a	68,4-76,7	71,8 ^a	67,6-75,9	69,7 ^a	65,3-74,1	
1997-2001	485	79,6 ^a	75,9-83,2	77,4 ^a	73,6-81,2	75,5 ^a	71,6-79,5	74,7 ^a	70,7-78,7	72,6 ^a	68,3-76,9	

^a stimata con analisi di periodo

Figura 5. Registro dei Tumori Infantili del Piemonte 1970-2001. Sopravvivenza cumulativa (CS) per tutti i tumori stimata con metodo completo, per periodo di diagnosi.

Figure 5. Childhood Cancer Registry of Piedmont 1970-2001. Cumulative survival (CS) for all cancer types estimated through complete analysis, by period of diagnosis.



di eventi sanitari avversi in età adulta. La coorte in studio comprende l'attuale Registro Nazionale 'Off-Therapy' (ROT), che include oltre 10.000 soggetti fuori terapia dopo una diagnosi di tumore maligno contratta in età pediatrica;

- b) lo studio Gene-Rad coordinato dalla dr.ssa Elisabeth Cardis dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC), con finanziamento della Comunità Europea, il cui obiettivo di misurare il rischio di secondo tumore della mammella in soggetti precedentemente trattati per un tumore in età pediatrica;
- c) in collaborazione con la IARC è in corso un'analisi pooled sui secondi tumori, sulla base dei dati di 13 registri di popolazione dei tumori infantili con un periodo di registrazione di almeno 25 anni e appartenenti a diverse aree geografiche (Europa, Stati Uniti, Australia e Singapore).

4.3 QUALITÀ DI VITA DEI GUARITI

Come si è detto, negli ultimi tre decenni la prognosi dei bambini affetti da tumore

maligno è migliorata in modo sensibile, determinando un notevole incremento nella proporzione di persone guarite o con lunghe sopravvivenze. Parallelamente è stata riconosciuta l'entità degli effetti tossici acuti della terapia e successivamente, delle complicanze tardive connesse al tumore e alle terapie [42]. La crescente attenzione rivolta dai pediatri oncologi, dai pazienti guariti e dalle loro famiglie verso queste tematiche ha ampliato il significato della parola guarigione: la gravità delle sequele e l'aumento dei pazienti con lunghe sopravvivenze richiedono infatti di affrontare il problema nei suoi diversi aspetti clinici, psicologici e sociali [43, 44]. Tutto ciò rappresenta un impegno importante per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN), per quanto riguarda sia le cure sia il supporto dei pazienti guariti, che non devono interferire con le loro prospettive di pieno inserimento nella vita sociale e lavorativa. Attualmente i danni connessi alla malattia e alle terapie sono ben noti nell'ambito di ampie casistiche ospedaliere, ma poco si

Figura 6. Registro dei Tumori Infantili del Piemonte 1970-2001. Sopravvivenza cumulativa (CS), per periodo di diagnosi e tipo di tumore.

Figure 6. Childhood Cancer Registry of Piedmont 1970-2001. Cumulative survival (CS), by period of diagnosis and tumor type.

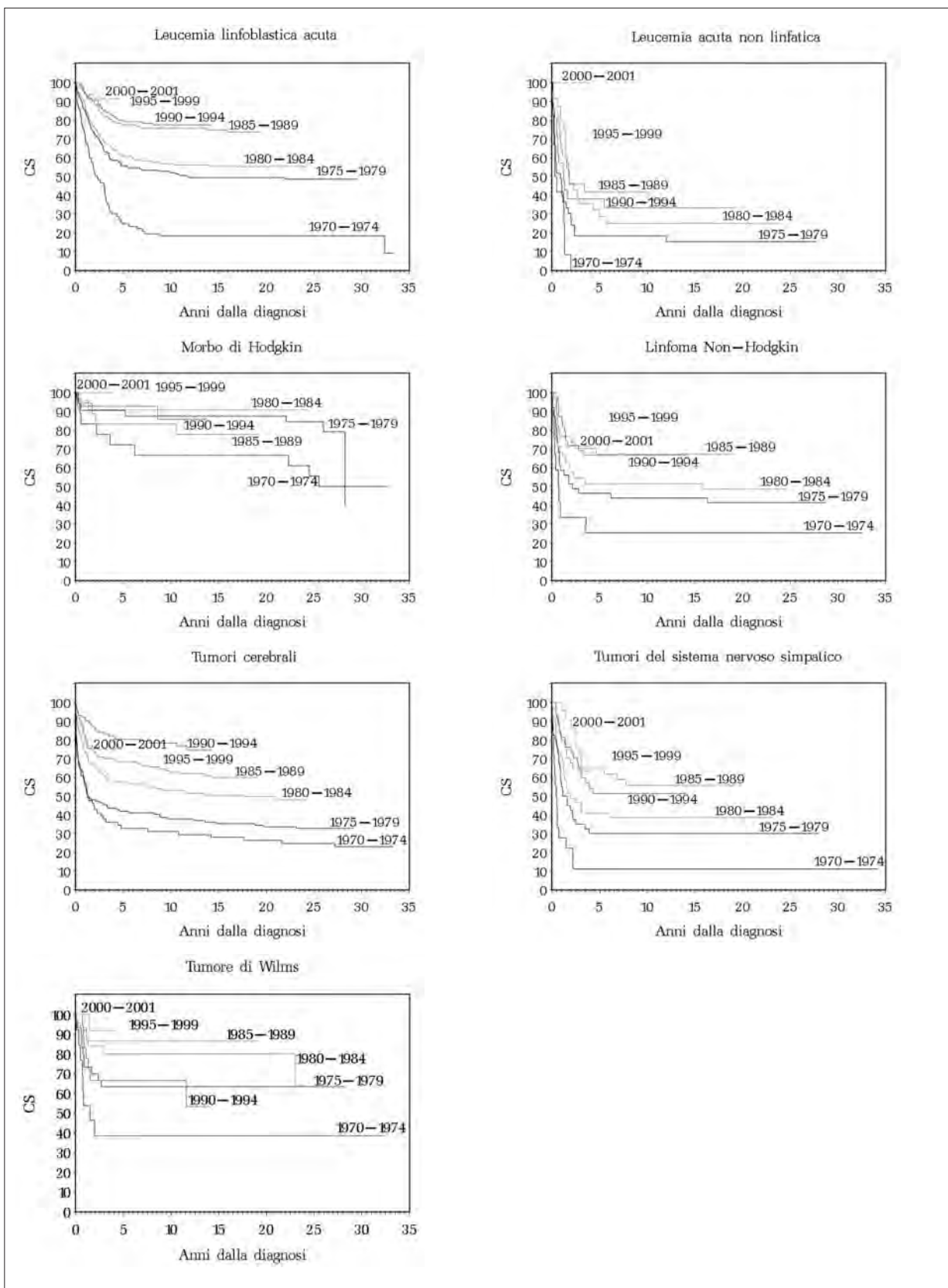
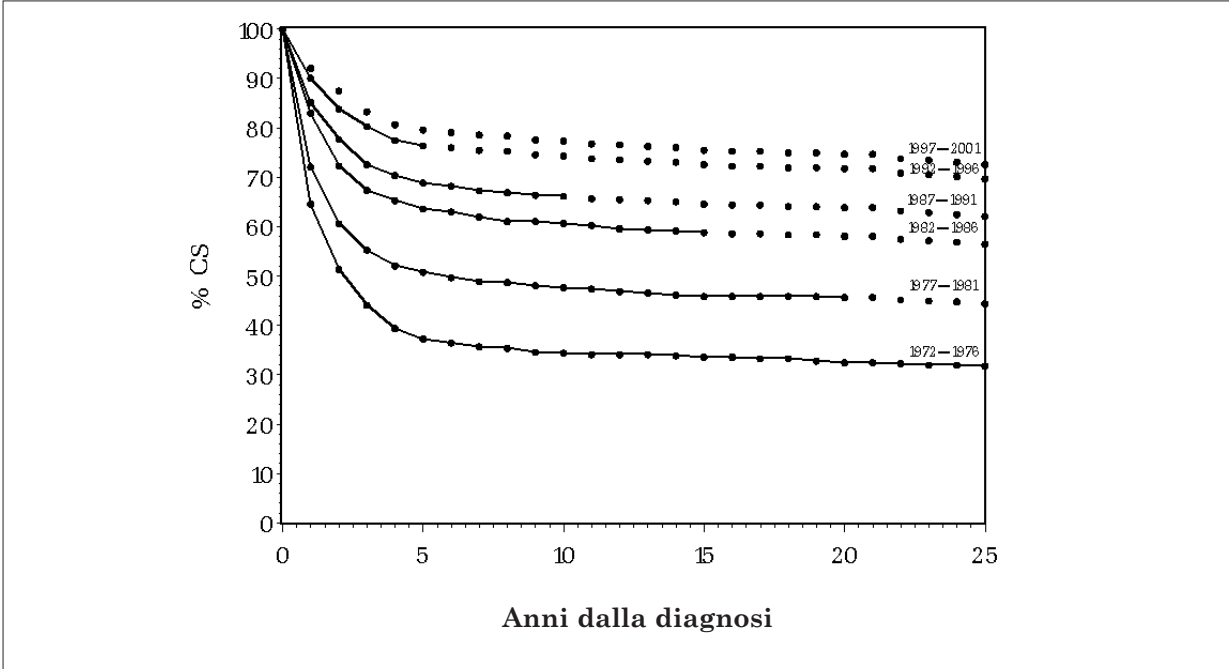


Figura 7. Registro dei Tumori Infantili del Piemonte 1972-2001. Sopravvivenza cumulativa (% CS) per tutti i tumori stimata con metodo misto, combinando analisi di coorte -linea unita- e analisi di periodo (1997-2001) dove le coorti di diagnosi hanno follow-up incompleto.

Figure 7. Childhood Cancer Registry of Piedmont 1972-2001. Cumulative survival (% CS) for all cancer types estimated through mixed analysis, combining cohort analysis -solid line- and period analysis (1997-2001) where cohorts of diagnosis have incomplete follow-up.



conosce sulla qualità della vita dei pazienti divenuti adulti da studi su base di popolazione [45, 46].

Il punto di vista degli studi di casistiche ospedaliere e degli studi di popolazione può divergere perché i primi sono limitati ai pazienti trattati in uno o più centri (di solito di eccellenza) mentre i secondi comprendono tutti i casi insorti in una popolazione. Nel 2003 è stato avviato dal RTIP, con la partecipazione dei responsabili di alcune delle principali Istituzioni di Oncologia Pediatrica Italiana, uno studio che coinvolge gli adulti residenti in Piemonte che sono guariti da una neoplasia in età pediatrica e i loro medici di medicina generale, per valutare la loro attuale qualità della vita.

Uno studio preliminare era stato condotto nella prima parte degli anni '90, inviando un questionario ai soli medici delle persone guarite o sopravvissute ad un tumore diagnosticato in età pediatrica per valutare lo stato di salute, l'eventuale insorgenza di un secondo tumore e l'inserimento sociale

[15, 24]. Rispetto allo studio precedente, l'attuale indagine intende integrare le osservazioni dal punto di vista dei pazienti con quelle del medico poiché la valutazione della qualità di vita presenta aspetti multi-formi e implica elementi soggettivi di cui i medici e i familiari stessi possono non essere pienamente a conoscenza [47-53].

Per l'acquisizione delle informazioni necessarie sono stati preparati due questionari, uno da inviare alle persone registrate presso il RTIP e uno per i medici di medicina generale che hanno attualmente in carico queste persone. Il questionario utilizzato per i pazienti è composto da 2 parti: la prima parte, messa a punto dal personale del RTIP, mira a raccogliere informazioni sull'inserimento sociale (titolo di studio, professione, vita sociale/affettiva), mentre la seconda è stata formulata dalla Health Utilities Inc. Ontario Canada [54, 55] e ha lo scopo di acquisire dati per valutare la qualità della vita. A questo proposito è stato scelto un questionario già utilizzato e

ampiamente validato in analoghi studi internazionali. Alcune informazioni sono state raccolte anche presso gli Uffici Anagrafici dei comuni di residenza delle persone che partecipano allo studio.

Il questionario per i medici preparato dal RTIP è mirato a raccogliere informazioni circa lo stato di salute del paziente e l'accesso ai servizi sanitari. Per integrare le informazioni ottenute dai medici di medicina generale saranno in un tempo successivo rilevati i dati disponibili presso i reparti di ricovero e verrà analizzata la frequenza di accesso ai servizi sanitari e di ricoveri attraverso procedure di linkage con la base dati delle Schede di Dimissione Ospedaliera e, ove disponibili, con basi dati sul consumo di farmaci.

I questionari sono stati inviati a 1.005 persone guarite da una neoplasia diagnosticata in età pediatrica e 857 medici di medicina generale (molti medici avevano in cura più di un paziente): 691 pazienti (69%) e 615 medici (72%) hanno restituito il questionario integralmente compilato.

Sono attualmente in corso gli studi per stimare indicatori della qualità di vita a partire dalle risposte ai questionari, mentre è stata effettuata un'analisi sulla rispondenza [56], tenendo conto delle variabili cliniche e demografiche per i pazienti e delle variabili demografiche per i medici, dalla quale è risultato che non vi sono importanti differenze tra le persone che hanno risposto al questionario e quelle che non hanno risposto. L'unico dato rilevante è una forte influenza medico-paziente, in quanto è stato visto che i medici delle persone che non hanno risposto sono più propensi a non rispondere anch'essi e viceversa.

4.4 MATRIMONI E NUMERO DI FIGLI TRA I GUARITI

Per la stragrande maggioranza delle persone adulte sopravvissute ad un tumore infantile, il matrimonio e la nascita di un figlio rappresentano importanti indicatori di piena guarigione, intesa non solo come recupero fisico, ma come superamento del

trauma psicologico connesso con la diagnosi e la terapia della malattia di base.

Nel 2000 il RTIP, in collaborazione con le anagrafi comunali, ha svolto una indagine per stimare la frequenza e la durata dei matrimoni, la fertilità, il numero dei figli e la loro distribuzione per sesso tra gli individui guariti da un tumore maligno diagnosticato in età pediatrica, iscritti nel ROT e residenti in Piemonte.

Il database utilizzato nello studio include 1.237 individui con diagnosi di tumore infantile (0-14 anni) avvenuta tra il 1967 e il 2000, residenti in Piemonte al momento della diagnosi, con età superiore a 18 anni al 31.12.2003. Gli Uffici Anagrafe dei comuni di residenza hanno fornito le informazioni sull'esistenza in vita, lo stato civile e la composizione del nucleo familiare.

Dei 1.237 individui inclusi nello studio, alla fine del follow-up 919 (74,3%) non sono mai stati sposati o non hanno mai avuto una convivenza, 302 (24,4%) sono sposati o hanno una convivenza in corso, 14 (1,1%) sono divorziati/separati o hanno terminato una convivenza e 2 (0,2%) sono vedovi. L'età media al matrimonio è stata di 26,1 anni (range: 18,0-42,4). L'8,5% dei soggetti si è sposato o ha iniziato una convivenza nel periodo 1973-83, il 30,2% nel periodo 1984-93 e il 61,3% nel periodo 1994-2003. Le donne hanno una probabilità di matrimonio significativamente più alta degli uomini. Non sono state riscontrate differenze significative nell'età media al primo matrimonio tra i gruppi diagnostici individuati (LLA, Leucemie acute non-linfatiche, HD, NHL, TSNC, SNS, RB, TW, OS, ES, Rabbdomiosarcoma, Fibrosarcoma e altri sarcomi, Altri tumori) né tra gli uomini (età media 27,7 anni), né tra le donne (età media 24,9 anni).

Per gli uomini, è stato evidenziato che i soggetti con diagnosi di LLA (HR: 2,04; 95%IC: 1,13-3,67), di Fibrosarcoma e altri sarcomi (2,35; 1,01-5,50), Altri tumori (2,47; 1,27-4,80) hanno una probabilità di matrimonio significativamente più alta rispetto ai soggetti con diagnosi di TSNC

(classe di riferimento). Per le donne, soltanto i soggetti con diagnosi di LLA (HR: 1,87; 95%IC: 1,16-3,03) hanno una probabilità di matrimonio più alta rispetto alla classe di riferimento (TSNC). Le donne con età alla diagnosi superiore a 10 anni hanno una probabilità di matrimonio (HR: 2,68; 95%IC: 1,64-4,38) più alta rispetto alla classe di riferimento (età alla diagnosi: 0-4); inoltre il rischio relativo di sposarsi mostra un trend di diminuzione per periodo di diagnosi (1979-89, HR: 0,54; 95%IC: 0,38-0,75; 1990-2000, HR: 0,32; 95%IC: 0,16-0,64; periodo di riferimento: 1967-78). La durata media dei matrimoni fino al momento della diagnosi è stata di 8,2 anni per gli uomini e di 10,1 anni per le donne. Mentre per le donne non sono risultate significative le differenze nella durata dei matrimoni all'interno dei gruppi diagnostici, gli uomini con diagnosi di LLA (durata media: 4,8 anni), Leucemia acuta non-linfa-

tica (6,8), HD (7,7), TW (5,4), OS (5,3), e Rhabdomyosarcoma (5,2) hanno una durata media del matrimonio significativamente più bassa rispetto agli altri tumori.

Le donne hanno una probabilità di avere un figlio significativamente più alta degli uomini. L'età media alla prima gravidanza non è risultata diversa in modo statisticamente significativo tra i gruppi diagnostici individuati: uomini, età media 29,8 anni; donne, età media 26,2 anni. Il rapporto M/F nel sesso dei figli è risultato essere di 1,3 per gli uomini e 1,4 per le donne.

Le donne sembrano quindi avere una probabilità significativamente più alta rispetto agli uomini di sposarsi e di avere dei figli; queste evidenze sono in linea con i risultati del precedente studio condotto dal RTIP, dove i dati sulla frequenza di matrimoni e il numero di figli per i sopravvissuti ad un tumore maligno erano confrontati con i dati della popolazione generale del Piemonte.

INDAGINI SULLE CAUSE DEI TUMORI INFANTILI

5.1 MORTALITÀ TRA I GENITORI DEI BAMBINI AFFETTI DA TUMORE

Uno studio di coorte sulla mortalità tra i genitori dei bambini affetti da tumore è stato condotto dal RTIP, per valutare il peso della familiarità per tumori tra le cause di tumore infantile e studiare l'eventuale impatto di un grave stress emotivo sulla mortalità dei genitori [57]. Lo studio è stato concluso per i genitori di 2.622 bambini residenti a Torino e diagnosticati nel periodo 1967-94.

Al termine del follow-up, 297 padri erano deceduti e 4 non rintracciabili, pertanto esclusi dalle analisi; per quanto riguarda le madri 119 erano decedute e 1 non rintracciabile.

I risultati indicano che i genitori dei bambini malati di tumore non hanno un rischio di mortalità aumentato rispetto alla popolazione generale. Per i padri si osserva in generale una diminuzione della mortalità. Per quanto riguarda le aggregazioni familiari di tumori, è stato dimostrato per i genitori dei bambini malati un eccesso di morti dovute a tumori del sistema emopoietico, mentre tra le madri di bambini affetti da leucemia è stato notato un eccesso di morti per tumore mammario. L'aumento del rischio può essere dovuto a fattori genetici o a stress psicologico oppure a cambiamenti nello stile di vita.

I risultati ottenuti sono concordanti con quelli di studi simili condotti in Finlandia [58], Francia [59] e Galles [60].

5.2 STUDIO EPIDEMIOLOGICO MULTICENTRICO ITALIANO SULL'EZIOLOGIA DEI TUMORI DEL SISTEMA LINFOEMOPOIETICO E DEI NEUROBLASTOMI NEL BAMBINO (SETIL)

Lo studio SETIL (Studio Epidemiologico Multicentrico Italiano sull'Eziologia dei Tumori del Sistema Linfoemopoietico e dei Neuroblastomi nel Bambino - con particolare riferimento ai campi magnetici) indaga in Italia sulle cause di leucemie, linfomi e neuroblastomi infantili, in particolare: campi magnetici a 50 Hz, raggi gamma, radiofrequenze e altri possibili fattori di rischio ambientali quali benzene, solventi, pesticidi, fumo passivo, inquinamento atmosferico e vari agenti infettivi.

L'indagine costituisce la prima ricerca epidemiologica italiana in questo ambito e viene incontro a precise richieste più volte avanzate dall'opinione pubblica e dalle autorità sanitarie.

Lo studio stimerà il rischio per l'esposizione ad agenti fisici (campi elettromagnetici e radiazioni ionizzanti), chimici (solventi, fumo passivo, inquinamento da traffico, insetticidi), esposizioni lavorative dei genitori e malattie infettive. L'analisi dei dati sarà condotta in modo da evidenziare eventuali sinergie tra i fattori di rischio. Verrà stimato, infine, quanti casi sono attribuibili a ciascuna causa.

Si tratta di uno studio caso controllo multicentrico di popolazione. Sono inclusi i bam-

bini di età 0-10 anni con diagnosi di leucemia (linfatica o mieloide), di linfoma non Hodgkin e di neuroblastoma. I casi sono stati rilevati con la collaborazione dell'AIEOP. I controlli sono appaiati per età, sesso e regione di residenza, e sono stati estratti dall'archivio degli iscritti al SSN.

Lo studio è iniziato grazie al contributo

dell'AIRC. La raccolta dei dati è conclusa. Hanno partecipato 2.012 soggetti tra casi e controlli in 14 regioni italiane (Piemonte, Lombardia, Liguria, Veneto, Friuli VG, Emilia Romagna, Toscana, Umbria, Marche, Lazio, Campania, Puglia, Sicilia e Sardegna).

Le analisi dei dati sono in corso.

RIASSUNTO DEI PIÙ RECENTI STUDI DEL RTIP (2001-2006)

Pastore G, Mosso ML, Carnevale F, Cordero di Montezemolo L, Forni M, Madon E, Ricardi U, Terracini B, Magnani C. Survival trends of childhood cancer diagnosed during 1970-1994 in Piedmont, Italy: a report from the Childhood Cancer Registry. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36: 481-8.

BACKGROUND: The Childhood Cancer Registry of Piedmont (CCRP) started its activity in 1967. It is population based and covers the Piedmont Region (population 4,500,000; NW Italy). This article reports on time trends in survival after a childhood cancer diagnosed during 1970-1994.

PROCEDURE: During 1970-1994, 2,329 incident cases were registered at CCRP on the basis of histological and/or clinical information, excluding 30 cases reported only by death certificate. Histological or hematological diagnosis was available for 2,067 cases. Vital status was assessed through the offices of the town of residence. At the end of follow-up, 1,202 cases were alive, 1,084 dead and 43 were not traceable. Survival was measured for the major diagnostic groups using both univariate and multivariate statistics.

RESULTS: The 5-yr survival rate for acute lymphoblastic leukemia (ALL) improved regularly from 24.7% in 1970-1974 to 81.1% in 1990-1994, for acute nonlymphoblastic leukemia (ANLL) from 0% to 38.1%, for non-Hodgkin lymphoma (NHL) from 25.2% to 67.7%, for tumors of the central nervous system (CNS) (all types) from 33.4% to 75.9% and for Ewing tumor from 0% to 90%. Focusing on survival by period of diagnosis, the highest 5-year survival rate was observed for children diagnosed during 1985-1989 for medulloblastoma, neuroblastoma (NB), retinoblastoma, Wilms tumor, osteosarcoma, and rhabdomyosarcoma and for children diagnosed in 1990-1994 for the remaining sites. The trend over time was statistically significant for ALL, ANLL, NHL, CNS

tumors, NB, and osteosarcoma as well as for all malignancies together.

CONCLUSIONS: Population-based survival studies are useful complements to clinical studies. Survival results in the present study are similar to those presented for other European countries and the United States. For most types of neoplasm (except CNS) survival probability appears to stabilize 5-10 years after diagnosis.

Magnani C, Gatta G, Corazziari I, Kramarova E, Pastore G, Viscomi S, Stiller C. Childhood malignancies in the EURO-CARE study: the database and the methods of survival analysis. *Eur J Cancer* 2001; 37: 678-86.

This paper describes the database of children with cancer in the EURO-CARE study and the methodology used to analyse and report survival. This is the first systematic evaluation of survival after childhood cancer on a large scale in Europe: approximately 45,000 cases were included, diagnosed between 1978 and 1992 (34,814 cases diagnosed in 1978-1989 and an additional set of 9495 cases diagnosed in 1990-1992) and followed-up until 1995. Data were provided from 34 population-based registries (four specialised for childhood cancer registrations and one specialised registry for childhood leukaemia) in 17 countries of Europe (where there was national coverage in 10 countries). Quality of the data was fairly good, given the general differences among the countries and their health systems, thereby allowing for comparisons between them. Among cases diagnosed in 1978-1989, overall 2.0% were lost to follow-up, 91.8% were microscopically diagnosed and 93.4% of alive cases had at least 5 years of observation. Survival proportions (observed survival) were calculated for each of the countries involved, by age group (0, 1-4, 5-9, 10-14 years), gender, different time periods and selected diagnostic groups. Age-standard-

ised cumulative survival rates and European averages (weighted and pooled) were also computed. Cox regression models were used to evaluate geographical and temporal differences. The EURO CARE database represents a unique source of information on survival of childhood cancer patients in Europe, intercountry differences and time trends in survival.

Pastore G, Magnani C, Verdecchia A, Pession A, Viscomi S, Coebergh JW. Survival of childhood lymphomas in Europe, 1978–1992: a report from the EURO CARE study. Eur J Cancer 2001; 37: 703-10.

In most developed countries, malignant lymphomas account for 10–15% of all cancers occurring among children aged 0–14 years. The present study estimates survival after a diagnosis of lymphoma in childhood, based on the EURO CARE II database which includes 34 population-based cancer registries from 17 European countries. The survival pattern of children with malignant lymphoma diagnosed in 1985–1989 is reported, as well as the time trends since 1978. The analyses focus on Hodgkin's disease (HD, 1696 cases) and on non-Hodgkin's lymphoma (NHL, 2255 cases including Burkitt's lymphoma and unspecified lymphomas). For HD, the European weighted average 5-year survival rate was 93% (95% confidence interval (CI) 82–98) in 1985–1989. The survival rates were not affected by either age or gender. 5-year survival rates ranged from 68% (95% CI 34–90) in Estonia to 96% (95% CI 92–98) in Germany and 100% (95% CI 57–100) in Slovenia. Multivariate analyses for the time period 1978–1989 gave little suggestion of an improvement in survival over the later time periods of diagnosis. For NHL, the European weighted average 5-year survival rate was 74% (95% CI 67–80) in 1985–1989. Gender did not influence the survival rate. Children in the age group 0–4 years had a poorer prognosis compared with older cases (5-year rate: 66% versus 77% in the pool). 5-year survival rates ranged from 53% (95% CI 30–76) (Estonia) to 83% (95% CI 62–94) in France and 83% (95% CI 66–92) in Scotland. Multivariate analysis show a decreasing HR for the more recent periods of diagnosis from 1 in 1978–1981 to 0.67 (95% CI 0.56–0.79) in 1982–1985 to 0.48 (95% CI 0.40–0.57) in 1986–1989. Exploratory analysis, conducted

including the cancer registries which provided cases diagnosed until 1992, show a positive trend over time for both types of lymphoma.

Magnani C, Aareleid T, Viscomi S, Pastore G, Berrino F, EURO CARE Working Group. Variation in survival of children with central nervous system (CNS) malignancies diagnosed in Europe between 1978 and 1992: the EURO CARE study. Eur J Cancer 2001; 37: 711-21.

EURO CARE is a population-based survival study including data from European Cancer Registries. The present paper analyses survival after a malignant neoplasm of the central nervous system (CNS) in childhood (aged 0–14 years at diagnosis). The database includes 6130 cases from 34 population-based registries in 17 countries: 1558 were primitive neuroectodermal tumours (PNET) and 4087 astrocytoma, ependymoma or other gliomas: these morphologies were grouped in the analyses in order to reduce the diagnostic variability among the registries. 87% of cases were microscopically diagnosed (range among registries 71–100%) and losses to follow-up were limited to 2% (range 0–14%). Actuarial analyses indicate that the European (weighted) average of 5 years cumulative survival for cases diagnosed in 1978–1989 was 53% (95% confidence interval (CI) 49–57) for CNS neoplasms, 44% (95% CI 37–50) for PNET and 60% (95% CI 55–65) for the glioma-related types. Analysis of the sub-set of cases diagnosed in 1985–1989 revealed better results: cumulative survival at 5 years was 61% (95% CI: 55–65) for all CNS neoplasms; 48% (95% CI 41–56) for PNET and 68% (95% CI 62–73) for glioma-related types. Compared with older children, infants showed poorer prognosis: in 1978–1989 the 5-year survival rate was 33% (95% CI 23–45) and in 1985–1989 it was 46% (95% CI 34–59). Variability among countries was very large, with 5-year survival for CNS tumours diagnosed in 1985–1989 ranging from 28% in Estonia (95% CI 17–43) to 73% Sweden (95% CI 59–83) and 75% in Iceland (95% CI 35–95) and 73% in Finland (95% CI 66–79). Time trends were studied in a multivariate analysis observing a reduction in the risk of death in periods of diagnosis 1982–1985 (hazard ratio (HR)=0.85; 95% CI 0.78–0.93) and 1986–1989 (HR=0.70; 95% CI 0.64–0.77) compared with

1978-1981. The analysis were extended to 1990-1992 for the countries whose registries provided data for that period did not indicate any further progress. Results of this study confirm the large variability in European countries and indicate a positive trend in the survival probability for cases diagnosed in the 1980s.

Magnani C, Pannelli F, Mosciatti P, Viscomi S, Rosso S, Spitale AB, Pastore G. Survival analysis of childhood tumours: data from the Italian cancer registries. *Epidemiol Prev* 2001; 25: 347-53.

This study shows the childhood cancer survival rates of 1,315 cases incident in the 1990-1994 period in Italy. The observed survival shows an increase over the previous period in almost all diagnostic groups. In particular, 5-year survival attained 72% overall, 78% for acute lymphatic leukaemia, about 100% for Hodgkin's disease, 70% for non Hodgkin's lymphomas, 64% for central nervous system tumours, 87% for retinoblastoma, 80% for renal tumours, 67% for hepatic tumours, 71% for bone tumours, and 70% for soft tissue sarcomas. Finally, the findings are comparable to those in other countries (USA, Great Britain, Australia, Slovakia) and they show a progressive improvement in survival.

Pannelli F, Mosciatti P, Felici L, Magnani C, Pascucci C, Pastore G. Survival trends of childhood cancer during the period 1978-1994 in Italy: a first report from the Italian cancer registries. *Epidemiol Prev* 2001; 25: 354-75.

This article shows the survival trends of childhood cancers diagnosed from 1978 to 1994 in Italy. A first analysis presents a survival increase for all the diagnostic categories and in both sexes, with the exception of Hodgkin's disease, for which five-year survival is stable at 97%. The results of this analysis show that five-year survival changes from 54% to 72% for all cancers, from 56% to 70% for non Hodgkin's lymphomas, from 53% to 64% for central nervous system tumours, from 59% to 78% for acute lymphatic leukaemia, from 18% to 42% for acute non lymphatic leukaemia, from 30% to 62% for neuroblastoma and from 33% to 71% for malignant bone tumours. Concerning international comparisons, the overall Italian rates and their increases are very similar to the USA ones. Instead, if we consider a comparison between

survival trends in Italy and survival trends observed in some European countries, like Great Britain, Slovakia and Denmark, it is evident that in Italy there is a faster improvement of prognosis for almost all diagnostic categories.

Pastore G, Mosso ML, Magnani C, Luzzatto L, Bianchi M, Terracini B. Physical impairment and social life goals among adult long-term survivors of childhood cancer: a population-based study from the childhood cancer registry of Piedmont, Italy. *Tumori* 2001; 87: 372-8.

AIMS AND BACKGROUND: The study describes the health status and the attainment of life goals in the adult survivors of childhood cancer recorded at the Childhood Cancer Registry of Piedmont.

METHODS AND STUDY DESIGN: A postal questionnaire was sent to the general practitioner of the 690 cases born before 1976 and alive in 1991 after at least 5 years from diagnosis. The answer was received for 485 (72.9%) included in the analyses. Items in the questionnaire were: sequelae related to cancer and its treatment, health-related quality of life (according to Bloom's criteria), educational level attained, and employment status.

RESULTS: Vital and marital status were obtained for all 690 cases at the offices of the town of residence. No medical condition was reported for 309 cases (63.7%). The overall proportion with a high school or university education was compared to corresponding figures for Piedmont in 1991, adjusted by age, and was as high as in the general population. Similar results are observed for occupation. Patients of both genders were married less than expected. Patients with leukemia (112 cases), non-Hodgkin's lymphoma (34) or Hodgkin's lymphoma (52) were reported to have the highest quality of life. In contrast, patients with tumors of the central nervous system (151) had the highest frequency of sequelae and the lowest score for health-related quality of life. They also presented the lowest educational achievement, the lowest proportion of employment and, among males, the lowest frequency of marriage.

CONCLUSIONS: Our study shows a good social adjustment of adult survivors from childhood cancer, with the exception of central nervous system tumors. From the methodologic point of view, the present study shows the fea-

sibility of surveillance surveys on health-related quality of life with the contribution of general practitioners.

Pastore G, Magnani C, Mosso ML, Viscomi S, Terracini B and Merletti F. Marriage and offsprings in adult long-term survivors of childhood cancer: a study from the Childhood Cancer Registry of Piedmont (Italy). Ital J Pediatr 2002; 28: 121-7.

RIASSUNTO

INTRODUZIONE: Scopo di questo studio è di valutare su base di popolazione la frequenza di matrimoni e il numero di figli nati a persone residenti in Piemonte cui era stato diagnosticato nel periodo 1965-94 un tumore maligno prima del compimento del 15° anno di vita.

MATERIALI E METODI: Dall'archivio del Registro dei Tumori Infantili del Piemonte sono stati estratti i nominativi delle 918 persone, nate prima del 1980. L'esistenza in vita, lo stato civile e la composizione del nucleo familiare di queste persone sono stati accertati nel 2000 presso gli Uffici Anagrafici dei comuni di residenza. I dati riguardanti la frequenza dei matrimoni e il numero di figli sono confrontati, dopo standardizzazione per età, con quelli della popolazione generale piemontese del 1991.

RISULTATI E CONCLUSIONE: Risultano coniugate 255 persone (27,8%) e conviventi 12 (1,3%) con un rapporto uomini: donne di 0,7. La frequenza di persone coniugate è inferiore a quella della popolazione generale per entrambi i sessi, per tutte le classi di età e per i principali tipi di tumore. Questa differenza è più marcata tra gli uomini e tra chi ha sofferto di un tumore cerebrale (in entrambi i sessi) o di un linfoma, in particolare di Hodgkin (solo tra gli uomini). Nella coorte in studio, 98 donne e 64 uomini presentano nel loro stato di famiglia uno o più figli. La probabilità di avere figli è maggiore per le donne e per le persone cui è stato diagnosticato un tumore dopo i 5 anni di età.

OBJECTIVES: To assess marriage rate and number of offspring in a large population-based cohort of adult long-term survivors of childhood cancer, living in the Piedmont Region (Italy).

METHODS: From the file of the Childhood Cancer Registry of Piedmont we extracted the 918 cases born before 1980, who had been diagnosed as having cancer between 1965 and 1994;

they were followed-up until 2000. Observed frequencies of marriage and offspring were compared with the corresponding figures in Piedmont in 1991, after standardization by age. **RESULTS AND CONCLUSION:** Two hundred fifty-five had married (27.8%) and 12 lived with their mates (1.3%). Marriage rate in both men and women was lower than in the general population for the entire period evaluated, for all age groups and for the different categories of disease. The difference was larger for men, for individuals affected by brain tumor (both genders) or lymphoma (men only). In this cohort, 98 women and 64 men were reported at follow-up as having one or more children. Parenthood probability was higher for women, and for persons with cancer diagnosed after 5 years of age.

Pastore G, Viscomi S, Gerov GL, Terracini B, Madon E and Magnani C. Population-based survival after childhood lymphoblastic leukaemia in time periods corresponding to specific clinical trials from 1979 to 1998—a report from the Childhood Cancer Registry of Piedmont (Italy). Eur J Cancer 2003; 39: 952-60.

This study evaluated the outcome after childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in a population aged 0-14 years served by the Childhood Cancer Registry of Piedmont (CCRP) during the accrual periods to nationwide clinical studies run by the Italian Association for Paediatric Haematology and Oncology (AIEOP). In the time period considered (March 1979-December 1998) the CCRP recorded 498 incident cases of ALL. The living status on 31 December 2000 was known for 497 cases. Overall survival at 5 years was 74.1% standard error (S.E.) 2.0%. It increased from 58.6% (S.E. 4.9%) for cases diagnosed in March 1979-July 1982 to 87.3 (S.E. 3.6) in May 1995-December 1998. Results observed from data in our population-based study in Piedmont were similar to those presented in the nationwide clinical trials. Survival was better (statistically significant) for children aged 1-4 years, with a white blood cell (WBC) count lower than $10\,000 \times 10^3$ cells/litre and for B-precursor ALL. Differences by immunophenotype were statistically significant only in the univariate analy-

ses. Girls showed a non-statistically significant survival advantage over boys. Results of the present study show the impact on the population of recent clinical trials and emphasise the role of population-based cancer registries in evaluating childhood cancer care delivery in a given population.

Magnani C, Dalmaso P, Pastore G, Terracini B, Martuzzi M, Mosso ML, Merletti F. Increasing incidence of childhood leukemia in Northwest Italy, 1975-98. *Int J Cancer* 2003; 105: 552-7.

Although some childhood cancer registries reported increasing incidence, the evidence and magnitude of time trends in the incidence of childhood leukemia are debated and the scientific evidence is conflicting. Only limited data have so far been supplied from Southern European countries. We present an analysis of the incidence trend of childhood leukemia in Piedmont (NW Italy) in 1975-98, based on data from the population-based childhood cancer registry. The Childhood Cancer Registry of Piedmont has been recording cases of childhood neoplasms since 1967. Procedures have been uniform and are based on an active search for cases and relevant information. Only cases with confirmed residence in Piedmont at diagnosis are included. Eight hundred cases of leukemia (622 acute lymphoblastic [ALL], 133 acute nonlymphoblastic [AnLL], 45 other and unspecified) were recorded in the period 1975-98 considered in our study. Incidence trends were analyzed using piecewise regression and Poisson regression, based on annual incidence rates. As results from the 2 analyses were similar, only the former were reported. In the age group 1-4 years, a statistically significant annual 2.6% increase in incidence rate of ALL (adjusted by age and gender; 95% confidence interval [CI] 1.13-4.13) was estimated. There was no evidence of increase in other age groups. During 1980-98, a statistically significant 4.4% annual increase (95% CI 1.86-6.90) was seen for pre-B-ALL in the age group 1-4 years. An increase was also seen for T-ALL that was not statistically significant. Sensitivity analyses were conducted, with no relevant differences from the main results. Our data suggest an increasing trend in ALL incidence for children between the ages of 1 and 4 years. These results are unlikely to be explained by changes

in quality of data or exhaustiveness in reporting in the study period. The results were not changed in the sensitivity analyses we conducted. Possible causes to be investigated include environmental factors, changes in family size and parental age, socioeconomic conditions and geographical distribution of cases.

Viscomi S, Pastore G, Mosso ML, Terracini B, Madon E, Magnani C, Merletti F. Population-based survival after childhood cancer diagnosed during 1970-98: a report from the Childhood Cancer Registry of Piedmont, Italy. *Haematologica* 2003; 88: 974-82.

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Survival after childhood cancer has shown a steady improvement from the late 1970s in most developed countries. Since 1967 the Childhood Cancer Registry of Piedmont has been collecting cases of malignant tumor, diagnosed in children aged 0-14 years, living in Piedmont. This work aims to update survival rates to 31.12.2000.

DESIGN AND METHODS: This study includes 2,678 children diagnosed between 1970-98. Vital status was assessed at the Registry Office of the town of residence. One thousand four hundred ninety cases were reported to be alive, 1170 dead and for 18 the status was unknown. Thirty-three cases registered with a death certificate only were excluded. Completeness of follow-up was 99.3%. All tumor types were classified according to the Birch-Marsden classification. Histologic verification was available for 94.4% of cases.

RESULTS: Survival at 5 years increased over the period 1970-98 for all tumor types with a statistically significant trend over time ($p < 0.0001$). The 5 year survival rate for acute lymphoblastic leukemia (ALL) increased steadily from 24.7% (95%CI 15.0-34.3) to 87.6% (80.9-94.3), for acute non-lymphoblastic leukemia (ANLL) from 0.0% to 38.1% (17.3-58.9), and for non-Hodgkin's lymphomas from 25.2% (0.6-49.8) to 79.7% (61.9-97.5). Five year survival rates of children with central nervous system tumors increased from 33.4% in 1970-74 to 78.5% in 1990-94 and decreased in 1995-98 to 70.9%. Age < 1 year and $> 50,000 \times 10^6$ cells/L at diagnosis were negative prognostic factors for ALL. Age < 1 year was a favorable prognostic factor for neuroblastoma.

INTERPRETATION AND CONCLUSIONS: Survival of children with all types of tumors improved in Piedmont. This improved survival is comparable to that reported by other European and North American population-based cancer registries.

Pastore G, Viscomi S, Mosso ML, Maule MM, Terracini B, Magnani C and Merletti F. Early deaths from childhood cancer A report from the Childhood Cancer Registry of Piedmont, Italy, 1967-1998. Eur J Pediatr 2004; 163: 313-9.

The population-based Childhood Cancer Registry of Piedmont (CCRP) has collected data on incidence since 1967. The occurrence of early death (i.e. within 30 days of diagnosis) was investigated in 3006 cases of childhood cancer diagnosed during the period 1967-1998. The proportion of early deaths (178 of the 3006 cases) was analysed by period of diagnosis (three decennial periods), age group, major diagnostic group and hospital category, with univariate statistics and logistic regression. The proportion of children with cancer who died within 1 month of diagnosis was 10.8%, 5.3% and 1.8% for cases diagnosed during 1967-1978, 1979-1988 and 1989-1998, respectively. This trend may reflect earlier diagnosis, improved diagnosis, more effective therapy or more frequent referral to specialised centres. The risk factors for early death were: age <1 year and diffuse disease at diagnosis, diagnosis during 1967-1978, a diagnosis of acute non lymphocytic leukaemia, non-Hodgkin lymphoma, central nervous system tumour or hepatic tumour. Early death was not related to the sex of the child. Care in an extra-regional specialised centre was associated with lower risk of early death. **CONCLUSION:** No temporal changes in early mortality were found among children with acute non lymphocytic leukaemia diagnosed in the first, second or third decade of activity of the CCRP, the percentages of children dying within 1 month being 12.8%, 10.7% and 12.8%, respectively. This pattern clearly differed from the corresponding trend for acute lymphoid leukaemia (6.4%, 2.0%, 0.4%).

Viscomi S, Pastore G, Dama E, Merletti F, Magnani C. Life expectancy as an indicator of outcome. Epidemiol Prev 2004; 28: 174-7.

Usually survival studies evaluate the percentage of subjects alive or disease-free at a given point in time (cumulative survival percentage). These studies require a lengthy period both for follow up and for the collection of an exhaustive number of cases. In addition, for cancer types with a sharp gradient of cumulative mortality, the estimate may be unstable. On the database of children with Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) collected by the Childhood Cancer Registry of Piedmont (CCRP) in 1979-1991, we have estimated an alternative time-dimensional index to estimate both patients' life expectancy of patient and number of years gained to death. These estimates have been compared in subsets of the database corresponding to different periods of diagnosis and efficacy of treatment. Life expectancy has been evaluated as the area under the survival curve, on the assumption that after a number of years since diagnosis, survivors have the same mortality rates of the general population. Clinicians are invited to take into consideration the approach described in the present note.

Zuccolo L, Pastore G, Maule MM, Gregori D, Terracini B, Merletti F, Magnani C. Time trends of childhood cancer mortality rates: a report from the Childhood Cancer Registry of Piedmont, Italy, 1971-1998. Pediatr Blood Cancer 2004; 43: 788-91.

Time changes in mortality rates can be used to suggest future trends in the prognosis of childhood cancer. Estimates provided from recent studies led to divergent previsions of future trends. In this study we used data from the population-based Childhood Cancer Registry of Piedmont (CCRP) in order to measure the decrease in mortality. The study included 1,060 deaths in the period 1971-1998. Analyses were carried out using Poisson regression models and considered separately the total tumours, acute lymphoblastic leukaemia (ALL) and tumours of the central nervous system (CNS). We observed a progressive decline in the mortality rates: for all tumours the estimated annual percentage change was -3.6% ($P < 0.05$), for ALL it was -5.2%, ($P < 0.05$) and for CNS tumours it was -3.8% ($P < 0.05$). The statistical test for effect modification due to age at death was not significant. For all cancer types, the Poisson model fits the data well, corresponding to an exponential decrease of mortality rates and leading to

the conclusion that current therapies, despite their proven effectiveness, are not sufficient to cure all cases of childhood cancer.

Dalmaso P, Pastore G, Zuccolo L, Maule MM, Pearce N, Merletti F, Magnani C. 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: 1197-204.

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Several studies have been published on trends in childhood cancer incidence, with different patterns being reported. We present an analysis of cancer incidence trends in Piedmont (Italy) in 1967-2001 for the major categories of childhood malignant neoplasms.

DESIGN AND METHODS: The population-based Childhood Cancer Registry of Piedmont has recorded incident cases of malignant neoplasm in children (age 0-14) since 1967. Procedures for data collection and coding have been uniform throughout the study period. We calculated incidence rates per million children per year by sex and age-group. Trends were estimated using Poisson regression analysis, adjusted for age and sex and presented as the annual percent change (APC).

RESULTS: Significant increases were observed for all malignant neoplasms combined (3360 cases, APC: 1.3%, 95% CI: 1.0% to 1.6%), leukemia (APC: 1.0%, 95% CI: 0.4% to 1.6%), central nervous system (CNS) tumors (APC of 2.3%, 95% CI: 1.6% to 3.1%) and neuroblastoma (APC: 2.3%, 95% CI: 1.0% to 3.5%). Acute lymphoblastic leukemia (APC 1.2%, 95% CI: 0.2% to 2.3%), and Acute non-lymphoblastic leukemia (APC 1.7%, 95% CI-0.6%, 4.1) both increased over time. Differences by age groups were observed for some tumor types, such as for neuroblastoma in infants (4.8% increase per year), leukemia in children aged 1-4 years (1.2%) and CNS tumors in children aged 10-14 (3.4%).

INTERPRETATION AND CONCLUSIONS: Our data suggest an increasing incidence of childhood cancer in general, and specifically for leukemia, CNS tumors and neuroblastoma in Piedmont in 1967-2001. The observed trends are unlikely to be explained by random variation, changes in exhaustiveness or quality of data collection and registration.

Maule MM, Zuccolo L, Magnani C, Pastore G, Dalmaso P, Pearce N, Merletti F, Gregori D. Bayesian methods for early detection of changes in childhood cancer incidence: trends for acute lymphoblastic leukaemia are consistent with an infectious aetiology. *Eur J Cancer* 2006; 42: 78-83.

Published data on time trends in the incidence of childhood leukaemia show inconsistent patterns with some studies showing increases, and others showing relatively stable incidence rates. Data on time trends in childhood cancer incidence from the Childhood Cancer Registry of Piedmont, Italy were analysed using two different approaches: standard Poisson regression and a Bayesian regression approach including an autoregressive component. Our focus was on acute lymphoblastic leukaemia (ALL), since this is hypothesized to have an infectious aetiology, but for purposes of comparison we also conducted similar analyses for selected other childhood cancer sites (acute non-lymphoblastic leukaemia (AnLL), central nervous system (CNS) tumours and neuroblastoma (NB)). The two models fitted the data equally well, but led to different interpretations of the time trends. The first produced ever increasing rates while the latter produced non-monotonic patterns, particularly for ALL which showed evidence of a cyclical pattern. The Bayesian analysis produced findings that are consistent with the hypothesis of an infectious aetiology for ALL, but not for AnLL or for solid tumours (CNS and NB). Although sudden changes in time trends should be interpreted with caution, the results of the Bayesian approach are consistent with current knowledge of the natural history of childhood ALL, including a short latency time and the postulated infectious aetiology of the disease.

Viscomi S, Pastore G, Dama E, Zuccolo L, Pearce N, Merletti F, Magnani C. Life expectancy as an indicator of outcome in follow-up of population-based cancer registries: the example of childhood leukaemia. A study based on data from the Childhood Cancer Registry of Piedmont, 1979-1991. *Ann Oncol* 2006; 17: 167-71.

BACKGROUND: Survival analysis is a standard methodology to assess progress in oncology disease treatment. However, survival analysis commonly only measures survival during the

treatment period (and the period immediately afterwards), and does not provide an estimate of life expectancy, which is often of more interest to patients and to health policy makers. In this paper we propose a method to estimate childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) life expectancy through the integration of traditional survival analysis and life expectancy tables.

PATIENTS AND METHODS: The study included 305 incident cases registered by the Childhood Cancer Registry of Piedmont in 1979-1991. Vital status on 30 June 2004 was known for 304 cases. Survival analyses were carried out using the Kaplan-Meier method and the Gompertz model, according to the time period of diagnosis and gender.

RESULTS: Cumulative survival at 5 years increased from 58.6% (95% CI 48.9-68.3) for cases diagnosed in March 1979-July 1982 to 79.1% (95% CI 70.8-87.5) in March 1987-February 1991 ($P = 0.002$). Average life expectancy increased from 46.1 years for boys and 42.6 years for girls diagnosed in March 1979-July 1982 to 58.3 and 69.1, respectively, in March 1987-February 1991.

CONCLUSIONS: These analyses show an improvement over the time period of diagnosis of life expectancy for children with ALL.

Dama E, Pastore G, Mosso ML, Maule MM, Zuccolo L, Magnani C, Merletti F. 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: 240-9.

Survival after childhood cancer has been improving since the late 70's in most developed countries. The Childhood Cancer Registry of Piedmont has been recording malignant tumors in children (0-14 years) throughout Piedmont since 1967. The present paper is based on the records of the 2970 children diagnosed during 1970-2001; survival rates are estimated until 30th June 2004. Using records from the Registrar Offices of the relevant towns of residence, 1698 children were reported to be alive, 1252 deceased and 20 were of unknown vital status. Over the period 1970-2001, 5-year survival rates for all tumor types combined showed a statistically significant increasing trend ($p < 0.0001$). For acute lymphocytic

leukemia the survival rate increased steadily from 24.7% (95%CI 15.0-34.3) in 1970-74 to 87.8% (82.1-93.6) in 1995-99. Five-year survival rates for central nervous system tumors increased from 32.8% (21.0-44.6) in 1970-74 to 80.3% (72.6-88.0) in 1990-94 and decreased thereafter. Age of less than one year at time of diagnosis was a favorable prognostic factor for neuroblastoma and ganglioneuroblastoma. The extent of disease at diagnosis was related to prognosis for neuroblastoma and ganglioneuroblastoma and other selected solid tumors. White blood cell count greater than 50000×10^6 cells/L was associated with decreased survival in children with acute lymphocytic leukemia and acute non-lymphocytic leukemia.

CONCLUSIONS: We have found positive trends in survival for all tumor types in Piedmont, similar to those reported by other population-based cancer registries. Age, extent of disease and white blood cell count at diagnosis are prognostic factors for selected cancer sites.

Zuccolo L, Dama E, Maule MM, Pastore G, Merletti F, Magnani C. Updating long-term childhood cancer survival trend with period and mixed analysis: good news from population-based estimates in Italy. Eur J Cancer - in press.

An empirical evaluation of long-term period survival analysis was performed using data from the Childhood Cancer Registry of Piedmont. The aim was to update survival time trends and provide 25-year projections for children currently diagnosed with cancer.

The observed survival experiences up to 15 years after diagnosis of five quinquennial cohorts (cohort analysis) were compared to the corresponding estimates obtained by period analysis. The two methods generally produced very similar findings, although period analysis estimates were slightly lower than those obtained from cohort analysis. We then used mixed analysis to assess time trends in long-term survival. This showed that the probability of surviving 25 years after a cancer in childhood has more than doubled compared to cohort analysis estimates from patients diagnosed more than 25 years ago (73% vs. 32%), providing further evidence of an ongoing improvement in prognosis.

Zuccolo L, Pastore G, Pearce N, Mosso ML, Merletti F, Magnani C. Mortality from cancer and other causes in parents of children with cancer. A population-based study in Piedmont, Italy. Eur J Cancer Prev - in press.

BACKGROUND AND OBJECTIVE: This population-based study (the largest on this issue conducted in Southern Europe) has examined mortality among the parents of 2,622 children diagnosed with cancer in Piedmont during 1967-1994.

METHODS: Parents were followed from the date of the index child's birth until the end of 2000, yielding a total of 118,090.7 person-years of observation. Standardised mortality ratios (SMR) were estimated using mortality rates for the whole population of Piedmont as the reference.

RESULTS: Among mothers, total mortality was similar to expected (SMR 1.02, 95% CI 0.85-1.23, 117 cases). A reduced risk of mortality was seen in fathers (SMR 0.91, 95%CI 0.81-1.02, 293 cases); this was largely due to causes other than cancer and the reduction in risk disappeared after the index child's death (SMR 0.98, 95% CI 0.84-1.15, 168 cases). Deaths from cancers of the lymphohaematopoietic system were in excess among mothers (SMR=2.13, 95%CI 1.02- 3.92, 10 cases) and breast cancer deaths were in excess specifically among mothers of leukaemic children (SMR 2.32, 95%CI 1.16-4.14, 11 cases). Three mothers dying with breast cancer had index children who had been diagnosed with a bone sarcoma. Parental cancer of the respiratory tract was significantly associated with both tumours of the central nervous system and Hodgkin's lymphoma in the index child.

CONCLUSIONS: The excess risks identified here may be due to genetic factors, or due to parental psychological stress consequent to cancer in a child which may lead to increased mortality either through the direct effects of stress or through consequent changes in lifestyle.

Alessi D, Pastore G, Zuccolo L, Mosso ML, Richiardi L, Pearce N, Magnani C, Merletti F. Analysis of Non-response in the Assessment of Health-related Quality of Life of Childhood Cancer Survivors. Qual Life Res - submitted.

OBJECTIVE: To compare the characteristics of respondents and non-respondents in a survey of childhood cancer survivors recorded in the Childhood Cancer Registry of Piedmont (CCRP) and their current primary care general practitioners (GPs).

STUDY DESIGN AND SETTING: Eligible subjects were identified from the CCRP and the referring GPs were traced through the National Health Service. A postal questionnaire was sent both to childhood cancer survivors and to their GPs. Prevalence Odds Ratios (PORs) were estimated for demographic and clinical characteristics in survivors and for demographic characteristics in GPs.

RESULTS: 1005 childhood cancer survivors and 857 GPs (132 of them had two or more cancer survivors in care) were included in the study. Completed questionnaires were obtained from 691 survivors (69%) and 615 GPs (72%). For survivors, the only associations with non-response were for age 35-44 years (POR: 0.51 [95% CI: 0.31 - 0.83]) and being married (POR: 1.52 [95% CI: 1.00-2.33]), for GPs, the only associations were for male gender (POR: 1.54 [95% CI: 1.08 - 2.19]) and place of work outside of the city of Turin (POR: 1.92 [95% CI: 1.08 - 2.19]); furthermore associations were relatively weak. An association was also found between non-response in survivors and non-response in their GPs (POR: 3.44 [95% CI: 2.56-4.63]).

CONCLUSIONS: There were few important differences in the characteristics of respondents and non-respondents in survivors or in GPs. The findings of the CCRP study of health-related quality of life of childhood cancer survivors are therefore unlikely to be biased by problems of non-response.



BIBLIOGRAFIA

1. LITTLE J. Epidemiology of childhood cancer. IARC Sci Publ No.149. IARC, International Agency for Research on Cancer: Lyon, 1999.
2. MORGAN ER, MURPHY SB. Care of children who are dying of cancer. *N Engl J Med* 2000; 342: 347-8.
3. KRAMÁROVÁ E, STILLER CA. The International Classification of Childhood Cancer. *Int J Cancer* 1996; 68: 759-65.
4. RIES LAG, EISNER MP, KOSARY CL, HANKEY BF, MILLER BA, CLEGG L, MARIOTTO A, FEUER EJ, EDWARD BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2001, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2001/, 2004.
5. DALMASSO P, PASTORE G, ZUCCOLO L, MAULE MM, PEARCE N, MERLETTI F, MAGNANI C. 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: 1197-204.
6. MAULE MM, ZUCCOLO L, MAGNANI C, PASTORE G, DALMASSO P, PEARCE N, MERLETTI F, GREGORI D. Bayesian methods for early detection of changes in childhood cancer incidence: trends for acute lymphoblastic leukaemia are consistent with an infectious aetiology. *Eur J Cancer* 2006; 42: 78-83.
7. DAMA E, PASTORE G, MOSSO ML, MAULE MM, ZUCCOLO L, MAGNANI C, MERLETTI F. 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: 240-9.
8. PANNELLI F, MOSCIATTI P, FELICI L, MAGNANI C, PASCUCCI C, PASTORE G. Survival trends of childhood cancer during the period 1978-1994 in Italy: a first report from the Italian Cancer Registries. *Epidemiol Prev* 2001; 25: 354-75.
9. CAPOCACCIA R, GATTA G, MAGNANI C, STILLER CA, COEBERGH JW (eds). Childhood Cancer Survival in Europe 1978-92: the EURO CARE study. *Eur J Cancer* 2001; Special issue 37.
10. GATTA G, CORAZZIARI I, MAGNANI C, PERIS-BONET R, RIAZZI P, STILLER CA, the EURO CARE Working Group. Childhood Cancer Survival in Europe. *Ann Oncol* 2003; 14: 119-27.
11. ZUCCOLO L, DAMA E, MAULE MM, PASTORE G, MERLETTI F, MAGNANI C. Updating long-term childhood cancer survival trend with period and mixed analysis: good news from population-based estimates in Italy. *Eur J Cancer* - in press.
12. SANKILA R, COEBERGH JW. Cancer registries contribute to quality improvements in clinical care for all European cancer patients. *Eur J Cancer* 2004; 40: 635-7.
13. PASTORE G, VISCOMI S, GEROV GL, TERRACINI B, MADON E, MAGNANI C. Population-based survival after childhood lymphoblastic leukaemia in time periods corresponding to specific clinical trials from 1979 to 1998-a report from the Childhood Cancer Registry of Piedmont (Italy). *Eur J Cancer* 2003; 39: 952-60.
14. PASTORE G, VISCOMI S, MOSSO ML, MAULE MM, TERRACINI B, MAGNANI C, MERLETTI F. Early deaths from childhood cancer. A report from the Childhood Cancer Registry of Piedmont, Italy, 1967-98. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 313-9.
15. MAGNANI C, TERRACINI B, CORDERO DI MONTEZEMOLO L, GALLONE G, LUZZATTO L, MOSSO ML, PASTORE G, ROSSO P. Incidence of second primary malignancies after a malignant tumor in childhood: a population based survey in Piedmont (Italy). *Int J Cancer* 1996; 67: 6-10.
16. PASTORE G, MAGNANI C, MOSSO ML, VISCOMI S, TERRACINI B, MERLETTI F. Marriage and offspring in adult long-term survivors of childhood cancer: a study from the Childhood Cancer Registry of the Piedmont region (Italy). *Ital J Pediatr* 2002; 28: 121-7.
17. BREWSTER DH, COEBERGH JW, STORM HH. Population Based Cancer Registries: the invisible key to cancer control. *Lancet* 2005; 6: 193-5.

18. PARKIN DM, STILLER CA, DRAPER GJ, BIEBER CA, TERRACINI B, YOUNG JL. International Incidence of Childhood Cancer. IARC Sci Publ No. 87. IARC, International Agency for Research on Cancer: Lyon, 1988.
19. SANKILA R, BLACK R, COEBERGH JW, DÉMARET E, FORMAN D, GATTA G, PARKIN M (eds). Evaluation of Clinical Care by Cancer Registries. IARC Tech Publ No. 37. IARC, International Agency for Research on Cancer: Lyon, 2003.
20. STELIAROVÁ-FOUCHER E, STILLER C, KAATSCH P, BERRINO F, COEBERGH JW, LACOUR B, PARKIN M. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study. *Lancet* 2004; 364: 2097-105.
21. PASTORE G, MOSSO ML, DALMASSO P, MAGNANI C. Il Registro di Tumori Infantili del Piemonte. Epidemiologia descrittiva dei tumori maligni in età pediatrica in Piemonte, 1967-74. *Epidemiol Prev* 1999; 23: 360-8.
22. MAGNANI C. Il Registro dei Tumori Infantili del Piemonte. In: Zanetti R, Crosignani P e Rosso S. (eds) *Il Cancro in Italia: 1988-92*. Roma, Il Pensiero Scientifico, 1997, pp. 351-62.
23. PASTORE G, MOSSO ML, MAGNANI C, LUZZATTO L, BIANCHI M, TERRACINI B. Physical impairment and social life goals among adult long-term survivors of childhood cancer: a population-based study from the childhood cancer registry of Piedmont, Italy. *Tumori* 2000; 87: 372-8.
24. MOSSO ML, PASTORE G, MAGNANI C, MADON E, BARISONE E, RICARDI U, TERRACINI B. Stato di salute ed inserimento sociale delle persone vive dopo una diagnosi di tumore infantile in età pediatrica. *Ital J Pediatr* 2000; 26: 813-20.
25. PARKIN DM, CLAYTON D, BLACK RJ, MASUYER E, FRIEDL HP, IVANOV E, SINNAEVE J, TZVETANSKY CG, GERYK E, STORM HH, RAHU M, PUKKALA E, BERNARD JL, CARLI PM, L'HUILLUIER MC, MENEGOZ F, SCHAFFER P, SCHRAUB S, KAATSCH P, MICHAELIS J, APJOK E, SCHULER D, CROSIGNANI P, MAGNANI C, TERRACINI B, STENGREVIC S, KRIAUCIUNAS R, COEBERGH JW, LANGMARK F, ZATONSKI W, TULBURE R, BOUKHNY A, MERABISHVILI V, PLESKO I, KRAMAROVA E, POMPE-KIRN V, BARLOW L, ENDERLIN F, LEVI F, RAYMOND L, SCHULER G, TORHORST J, STILLER CA, SHARP L, BENNETT BG. Childhood leukemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996; 73: 1006-12.
26. ALEXANDER FE, BOYLE P, CARLI PM, COEBERGH JW, DRAPER GJ, EKBOM A, LEVI F, MCKINNEY PA, MCWHIRTER W, MICHAELIS J, PERIS-BONET R, PETRIDOU E, POMPE-KIRN V, PLISKO I, PUKKALA E, RAHU M, STORM H, TERRACINI B, VATTEN L, WRAY N. Spatial clustering of childhood leukaemia: summary results from the EUROCLUS project. *Br J Cancer* 1998; 77: 818-24.
27. BRESLOW NE, DAY NE. *Statistical Methods in Cancer Research. Vol II. The Design and Analysis of Cohort Studies*. IARC Sci Publ No. 82. IARC, International Agency for Research on Cancer: Lyon, 1987.
28. LEVI F, LA VECCHIA C, NEGRI E, LUCCHINI F. Childhood Cancer mortality in Europe, 1955-1995. *Eur J Cancer* 2001; 37: 785-809.
29. ZUCCOLO L, PASTORE G, MAULE MM, GREGORI D, TERRACINI B, MERLETTI F, MAGNANI C. Time trends of childhood cancer mortality rates: a report from the Childhood Cancer Registry of Piedmont (Italy). *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 788-91.
30. PUI CH, EVANS EV. Acute Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 1998; 339: 605-15.
31. CRIST WM, KUN LE. Common solid tumors of childhood. *N Engl J Med* 1991; 324: 461-71.
32. GATTA G, CORAZZIARI I, MAGNANI C, PERIS-BONNET R, ROAZZI P, STILLER C and the EURO CARE Working Group. Childhood cancer survival in Europe. *Ann Oncol* 2003; 14: 119-27.
33. PIZZO PA, POPLACK GG. *Principles and practice of Pediatric Oncology*, 4th edn. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, 2002; pp 1-1687.
34. MAGNANI C, PANNELLI F, MOSCIATTI P, VISCOMI S, ROSSO S, SPITALE AB, PASTORE G. Analisi della sopravvivenza per tumore infantile: dati dai Registri Tumori Italiani. *Epidemiol Prev* 2001; 25: 347-53.
35. GATTA G, CAPOCACCIA R, COLEMAN M, RIES LA, BERRINO F. Childhood cancer survival in Europe and the United States. *Cancer* 2002; 95: 1767-72.
36. TERRACINI B, COEBERGH J, GATTA G, MAGNANI C, STILLER C, VERDECCHIA A, ZAPPONE A. Childhood cancer survival in Europe: an overview. *Eur J Cancer* 2001; 37: 810-6.
37. CLAYTON D, KALDOR J. Empirical Bayes estimates of age-standardized relative risks for use in disease mapping. *Biometrics* 1987; 43: 671-81.

38. BESAG J, YORK J, MOLLIE A. Bayesian image restoration, with two applications in spatial statistics. *Ann Inst Statist Math* 1991; 43: 1-59.
39. BRENNER H, SPIX C. Combining cohort and period methods for retrospective time trend analyses of long-term cancer patient survival rates. *Br J Cancer* 2003, 89: 1260-5.
40. DAY NE, ENGHOLM G. Second cancers as a result of cancer treatment. In: Parkin DM, Wagner G, Muir CS (eds.) *The role of the registries in cancer control*. IARC Sci Publ No.66. IARC, International Agency for Research on Cancer: Lyon, 1985.
41. ROSSO P, TERRACINI B, FEARS TR, JANKOVIC M, FOSSATI BELLANI F, ARRIGHINI A, CARLI M, CORDERO DI MONTEZEMOLO L, GARRÈ ML, GUAZZELLI C, IZZI G, LOIACONO G, MANCINI A, TAMARO P, TESTI AM, MASERA G, HAUPT R. Second malignant tumors after elective end of therapy for a first cancer in childhood: a multicenter study in Italy. *Int J Cancer* 1994; 59: 451-6.
42. MARINA N. Long-term survivors of childhood cancer. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 1021-42.
43. PARSONS SK, BROWN AP. Evaluation of quality of life of childhood cancer survivors: a methodological conudrum. *Med Pediatr Oncol* 1998; 1: 46-53.
44. GREEN DM, ZEVON MA, HALL B. Achievement of life goals by adult survivors of modern treatment for childhood cancer. *Cancer* 1991; 67: 206-13.
45. HAYS DM. Adult survivors of childhood cancer. Employment and insurance issues in different age groups. *Cancer* 1993; 71: 3306-9.
46. STEVENS MC, MAHLER H, PARKES S. The health status of adult survivors of cancer in childhood. *Eur J Cancer* 1998; 34: 694-8.
47. REAMAN GH, HAASE GM. Quality of life research in childhood cancer. *America Cancer Society Workshop on quality of life in children's cancer: implications for practice and research*. *Cancer* 1996; 78: 1330-2.
48. EDITORIAL. How can one assess damage caused by treatment of childhood cancer? *Lancet* 1992; 340: 758-9.
49. EISER C. Children's quality of life measures. *Arch Dis Child* 1997; 77: 350-4.
50. SLEVIN ML, PLANT H, LYNCH D, DRINKWATER J, GREGORY WM. Who should measure quality of life, the doctor or the patient? *Br J Cancer* 1988; 57: 109-12.
51. ERLING A. Methodological considerations in the assessment of health related quality of life in children. *Acta paediatr suppl* 1999; 88: 106-7.
52. CARR AJ, GIBSON B, ROBINSON PG. Measuring quality of life determined by expectation or experience? *BMJ* 2001; 322: 1240-3.
53. APAJASALO M, SINTONEN H, SIIMES MA, HOVI L, HOLMBERG C, BOYD H, MAKELA A, RAUTONEN J. Health-related quality of life of adults surviving malignancies in childhood. *Eur J Cancer* 1996; 32: 1354-8.
54. BARR RD, SIMPSON T, WHITTON A, RUSH B, FURLONG W, FEENY DH. Health related quality of life in survivors of tumours of the Central Nervous System in childhood - a preference-based approach to measurement in a cross-sectional study. *Eur J Cancer* 1999; 35: 248-55.
55. BARR RD, CHALMERS D, DE PAUW S, FURLONG W, WEITZMAN S, FEENY DH. Health-Related quality of life in Survivors of Wilms' Tumor and advanced neuroblastoma: a cross-sectional study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3280-7.
56. ALESSI D, PASTORE G, ZUCCOLO L, MOSSO ML, RICHIARDI L, PEARCE N, MAGNANI C, MERLETTI F. Analysis of Non-response in the Assessment of Health-related Quality of Life of Childhood Cancer Survivors. *Qual Life Res* (submitted).
57. ZUCCOLO L, PASTORE G, PEARCE N, MOSSO ML, MERLETTI F, MAGNANI C. Mortality from cancer and other causes in parents of children with cancer. A population-based study in Piedmont, Italy. *Eur J Cancer Prev* (submitted).
58. DONG C, HEMMINKI K. Modification of cancer risks in offspring by sibling and parental cancers from 2,112,616 nuclear families. *Int J Cancer* 2001; 92: 144-50.
59. PERRILLAT F, CLAVEL J, JAUSSENT I, BARUCHEL A, LEVERGER G, NELKEN B, PHILIPPE N, SCHAISON G, SOMMELET D, VILMER E, BONAITI-PELLIE C, HEMON D. Family cancer history and risk of childhood acute leukemia (France). *Cancer Causes Control* 2001; 12: 935-41.
60. THOMPSON EN, DALLIMORE NS, BROOK DL. Parental cancer in an unselected cohort of children with cancer referred to a single centre. *Br J Cancer* 1988; 57: 127-9.



APPENDICE 1

Definizione dei principali indicatori statistici

Incidenza: è il numero di nuovi casi che si verificano in una popolazione in un dato periodo.

Tasso di incidenza: numero di casi incidenti medio in un anno diviso per la popolazione (media in un anno). In oncologia pediatrica di regola è indicato come numero di casi per 1.000.000. Può essere grezzo o standardizzato (vedi).

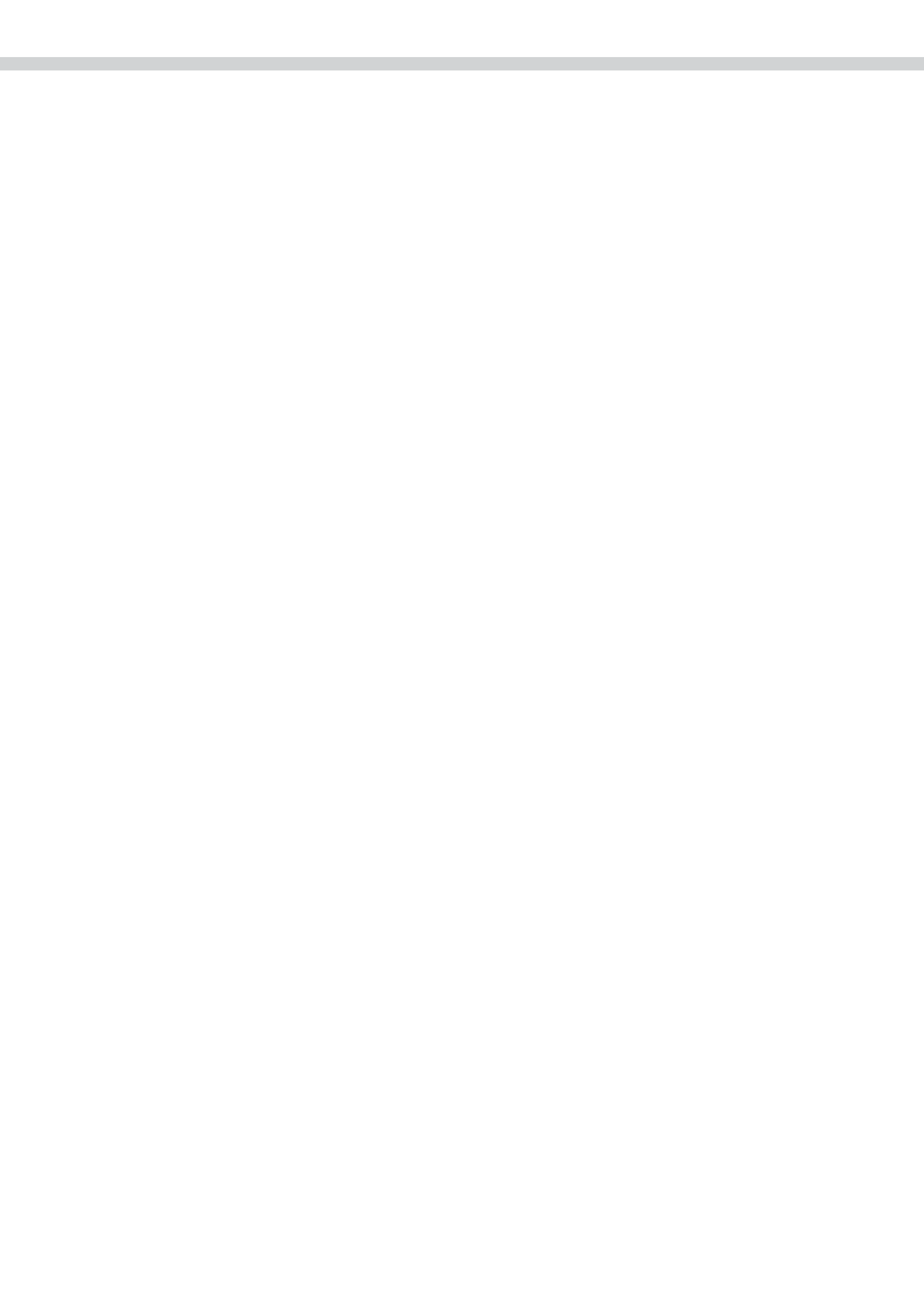
Mortalità: numero di morti per tutte le cause e/o per una specifica causa in una popolazione in un dato periodo.

Tasso di mortalità: numero di casi morti medio in un anno diviso per la popolazione (media in un anno). In oncologia pediatrica di regola è indicato come numero di casi per 1.000.000. Può essere grezzo o standardizzato (vedi).

Prevalenza: numero di casi di malattia in una popolazione, in un dato momento nel tempo, diviso per la popolazione totale. E' quindi la proporzione di soggetti in una popolazione con una data malattia.

Tasso grezzo: il tasso grezzo si calcola dividendo il numero medio di casi incidenti/morti in un anno per il numero medio di persone nella stessa popolazione in un anno.

Tasso standardizzato (per età): la frequenza di molte malattie varia con l'età, per cui si osservano differenze spurie nei tassi grezzi tra popolazioni con la stessa frequenza di malattia, ma differenti distribuzioni per età. La standardizzazione elimina l'effetto apparente della differenza di età.



APPENDICE 2

Popolazione in età pediatrica residente in Piemonte
nel 2004 per classe di età, ASL e polo oncologico.

Dati ricavati dalla Banca Dati Demografica
Evolutiva (BDDE) del CSI Piemonte

(<http://www.regione.piemonte.it/bdde/bdde/indexP.jsp>)

POLO	Torino	Orbassano			Ivrea			Biella	Novara	
ASL	1-4	5	8	10	6	7	9	12	11	13
ETÁ	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
0 - 4	33139	15674	13237	5319	7858	8263	7293	6979	6421	13477
5 - 9	30922	15421	12506	5135	7679	8346	7174	6941	6551	13241
10 - 14	31095	15999	12871	5194	7772	8166	7534	6852	6765	13472
0 - 14	95156	47094	38614	15648	23309	24775	22001	20772	19737	40190

POLO	Verbania	Cuneo				Asti	Alessandria			Piemonte
ASL	14	15	16	17	18	19	20	21	22	
ETÁ	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
0 - 4	6816	7133	3628	7327	7099	7629	5864	4029	4501	171686
5 - 9	6661	6828	3490	7222	7001	7537	5995	4162	4496	167308
10 - 14	6717	6891	3430	7277	6989	7515	6120	4135	4830	169624
0 - 14	20194	20852	10548	21826	21089	22681	17979	12326	13827	508618

QUADERNI CPO-PIEMONTE *

- N° 1 MERLETTI F, MIGLIARETTI G, CADUM E, CISLAGHI C, DAL CASON M. "Atlante della mortalità tumorale nelle province di Novara e Verbano-Cusio-Ossola 1980-1991." Novara 1999.
- N° 2 CICCONE G, MIGLIARETTI G, ROSATO R, MASSA A, EMANUELLI S, MERLETTI F. "La mobilità sanitaria per ricoveri oncologici nella Regione Piemonte con approfondimenti sul Polo di Novara (anno 1997)." Novara 1999.
- N° 3 SACERDOTE C, FIORINI L, DALMASSO M, VINEIS P. "Alimentazione e rischi di cancro: indagine su un campione di 10054 volontari residenti nell'area torinese." Torino, luglio 2000.
- N° 4 MAGNANI C, PASTORE G, MOSSO ML, DALMASSO P, VISCOMI S, MADON E, ZANETTI R, MERLETTI F, TERRACINI B. "Frequenza e prognosi dei tumori infantili in Piemonte. Il Registro dei Tumori Infantili in Piemonte 1967-94." Torino, gennaio 2001.
- N° 5 CICCONE G, ROSATO R, MIGLIARETTI G, MERLETTI F. "La mobilità sanitaria per ricoveri oncologici nella Regione Piemonte. (anno 1998)." Torino, giugno 2001.
- N° 6 CICCONE G, PISCOPO M, ROSATO R, MERLETTI F. "La mobilità sanitaria per ricoveri oncologici nella Regione Piemonte. (anno 1999)." Torino, dicembre 2001.
- N° 7 ROSATO R, BALDI I, DI CUONZO D, PAGANO E, MERLETTI F, CICCONE G. "La mobilità sanitaria per ricoveri oncologici nella Regione Piemonte. (anno 1997 - 2001)." Torino, giugno 2003.
- N° 8 GIORDANO L, CHARRIER L, COPPO A, D'ELIA P, DI STEFANO F, MOLINAR R, PICCINELLI C, SENORE C, SEGNAN N. "Le attività di contrasto al fumo di tabacco nella Regione Piemonte." Torino, gennaio 2005.
- N° 9 VANARA F, SENORE C, SEGNAN N. "Screening del cancro coloretale." Torino, gennaio 2005.
- N°10 MINOZZI S, SENORE C, CICCONE G, DE ANGELIS C. "L'utilizzo dell'ecoendoscopia nella diagnosi e stadiazione dei tumori gastroenterici." Torino, febbraio 2005.
- N°11 PAGANO E, CICCONE G. "Radioterapia in Piemonte: strutture, attività e fabbisogno. Anni 2001-2003." Torino, maggio 2005.

PUBBLICAZIONI CPO-PIEMONTE *

RELAZIONE SANITARIA SULL'ONCOLOGIA IN PIEMONTE: ASPETTI EPIDEMIOLOGICI.
Relazione 2004.

RELAZIONE SANITARIA SULL'ONCOLOGIA IN PIEMONTE: ASPETTI EPIDEMIOLOGICI.
Relazione 2003.

SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI NELL'ADULTO - linee guida clinico organizzative per la Regione Piemonte. Ottobre 2004.

CARCINOMA DEL POLMONE - linee guida clinico organizzative per la Regione Piemonte.
Febbraio 2004.

TUMORE DELLA MAMMELLA - linee guida clinico organizzative per la Regione Piemonte.
Luglio 2002.

TUMORI DEL COLON-RETTO - linee guida clinico organizzative per la Regione Piemonte.
Settembre 2001.

* LE PUBBLICAZIONI CPO-PIEMONTE sono presenti nel sito: www.cpo.it