

## Les cancers de l'enfant au Maroc : Etude épidémiologique sur un centre d'oncologie à Rabat

Amine Arfaoui<sup>1,2✉</sup>, Abdelmajid Soulaymani<sup>2</sup>, Faouzi Habib<sup>3</sup>, Mohamed Khaled Choulli<sup>1</sup> et Ali Quayou<sup>1</sup>.

1 Laboratoire des Essais Biologiques, Faculté des Sciences, Université Ibn Tofaïl. B.P 133 Kénitra 14 000 Maroc.

2 Laboratoire de Génétique & Biométrie, Faculté des Sciences, Université Ibn Tofaïl. B.P 133 Kénitra 14 000 Maroc.

3 Centre d'Oncologie Al Azhar, 14 Angle Rue Idriss Al Azhar et Rue Ouazzane Hassan-Rabat Maroc.

Reçu le 16 mai 2007, accepté le 19 janvier 2008

### Résumé

Le présent travail consiste en une étude rétrospective du profil épidémiologique des cancers de l'enfant au niveau d'un centre de traitement du cancer au Maroc. Cette étude a été basée sur un échantillon de 121 cas de cancer d'enfants âgés de 0 à 14 ans recensés dans le centre d'Oncologie Al Azhar – Rabat sur une période allant de Juillet 1994 jusqu'à Décembre 2004.

Parmi les cas étudiés du cancer de l'enfant, 60,3% étaient de sexe masculin et 39,7% de sexe féminin. Aussi, 60,0% des décès suite à ce cancer étaient des garçons et 40,0% étaient des filles. Le maximum de fréquence a été observé chez les patients âgés entre 10 et 14 ans.

Au niveau de l'échantillon, l'âge moyen des enfants atteints du cancer au début du traitement était de  $8,3 \pm 3,85$  ans tandis que celui des décès était de  $10,2 \pm 4,60$  ans. D'autre part, le cancer du rein et les cancers ORL touchent les enfants les plus jeunes tandis que les cancers du cavum et du squelette touchent préférentiellement les enfants les plus âgés. En outre, l'étude montre que la survie moyenne après début de traitement était de  $1,34 \pm 1,88$  ans et que l'évolution vers le décès ne dépend pas de l'âge des patients ni du type de cancer.

**Mots clés :** Cancer, enfant, épidémiologie, Maroc.

### Summary

This work consists in a retrospective epidemiological study of childhood cancer which was carried out in a cancer treatment centre in Morocco. This study was based on a sample of 121 cases of childhood cancer taken from Al Azhar oncology centre in Rabat from July 1994 through December 2004.

Among children suffering from cancer, 60.3% were males and 39.7% were females. Moreover, 60.0% of deaths occurred in boys and 40.0% in girls. The maximum of frequency for this kind of cancer was observed in children between the age of 10 and 14 years old.

The average age at treatment initiation of children with cancer was  $8.3 \pm 3.85$  years whereas the average age of death was  $10.2 \pm 4.60$  years. Furthermore, kidney cancer and ENT cancer affect the youngest children whereas nasopharynx and skeleton cancers affect the oldest ones. The average length of survival after starting the treatment was  $1.34 \pm 1.88$  years. The study also showed that the risk of death does not depend on the age of patients or the type of cancer.

**Key words:** Cancer, children, epidemiology, Morocco.

### Introduction

L'oncologie pédiatrique prend une place de plus en plus importante dans les services de pédiatrie aussi bien des pays développés que des pays en développement. Le cancer de l'enfant est caractérisé par une forte mortalité, surtout dans les pays du tiers monde où les moyens d'investigation manquent. Par ailleurs, ce type de cancer a un impact très important sur les familles des enfants atteints. Pour cela, les sociétés à haut niveau socio-

économique ont consacré des ressources remarquables pour les stratégies diagnostiques et thérapeutiques de cette pathologie.

L'Organisation Mondiale de Santé (OMS) estime à 160 828 le nombre annuel de nouveaux cas du cancer de l'enfant et à 87 011 le nombre annuel de décès suite à ce cancer [Ferlay et al., 2004]. En France, 1300 nouveaux cas sont recensés chaque année et un enfant sur 500 est atteint d'un cancer chaque année [Désandes et al., 2004]. Récemment, la fréquence du cancer de l'enfant a augmenté en Grande-Bretagne [McNally et al., 2001 ; Feltbower et al., 2001 ; Draper et al., 1994], en Italie [Dalmasso et al., 2005], en Hollande [Reedijk et al., 2005], aux Etats-Unis [Ries et al., 2004 ; Bunin et al., 1996] et dans d'autres pays [Dreifaldt et al., 2004 ; Honjo et al., 2003].

Au Maroc, l'OMS estime que l'incidence du cancer de l'enfant

### ✉ Corresponding author :

Amine Arfaoui

E-mail : amine\_arfaoui@yahoo.fr

Tél : +21262374044

Adresse : Laboratoire des Essais Biologiques, Université Ibn Tofaïl, Faculté des Sciences B.P 133 Kénitra 14 000 Maroc.

est de 1068 et que 687 enfants meurent chaque année à cause de cette pathologie [Ferlay et al., 2004]. Il faut noter que tous les chiffres diffusés concernant l'incidence et la mortalité du cancer au Maroc ne sont que des estimations et qu'il n'existe pas encore de registres des cancers. Or, ces derniers, représentent une source de données d'une grande qualité scientifique en matière de lutte contre ce fléau. En effet, en pédiatrie, les registres de cancers régionaux constituent une approche d'organisation, car ils permettent aux praticiens d'avoir des données épidémiologiques régionales ou nationales nécessaires à l'élaboration d'une politique de santé adéquate.

Notre objectif, en réalisant cette étude rétrospective, est de présenter le profil épidémiologique des cancers de l'enfant au niveau d'un centre de traitement jugé représentatif du secteur libéral au niveau de la région nord du Maroc.

### Matériels et méthodes

Ce travail consiste en une étude épidémiologique rétrospective qui a eu lieu dans le centre Al Azhar spécialisé dans le traitement du cancer et situé à Rabat. Ce centre a été fondé en Juillet 1994 et vue la croissance incessante du nombre des recrutements, les responsables du centre se sont vus dans l'obligation d'élargir le centre en 2001 pour pouvoir répondre aux besoins de leurs patients, d'autant plus que jusqu'à 2004 ce centre était considéré comme le seul établissement privé d'oncologie dans la région. Ce centre comprend plusieurs unités : chimiothérapie, radiothérapie externe, curiethérapie, chirurgie, irathérapie et greffe de moelle.

Un dossier est créé pour chaque nouveau patient et contient l'état civil du malade, la localisation de la tumeur, sa nature et son degré d'extension ainsi que le protocole et le suivi du traitement. Les variables auxquelles nous nous sommes intéressés dans notre étude sont le sexe, l'âge du début de traitement, le siège de la tumeur, l'évolution (décès ou non décès) et la date et l'âge de décès. Il est à noter que les patients dont le décès n'est pas signalé dans les dossiers peuvent être soit vivants (traités ou en cours de traitement) ou perdus de vue. Nous avons analysé 7023 dossiers médicaux de patients cancéreux traités dans le centre pendant la période allant de Juillet 1994 jusqu'à Décembre 2004. Parmi ces dossiers, 121 appartiennent à des enfants (âge compris entre 0 et 14 ans inclus).

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS 10.0 et la méthodologie statistique a été basée sur deux axes.

D'abord, les statistiques descriptives ont permis de dresser un profil épidémiologique du cancer de l'enfant au niveau de notre échantillon. Pour ce faire, nous avons dégagé les fréquences et les caractéristiques de chaque paramètre étudié (moyenne, minimum, maximum,...). Les résultats sont exprimés en valeurs brutes pour les variables qualitatives (sexe, année, classe d'âge, évolution) et en moyennes  $\pm$  l'écart type pour les variables quantitatives (âge du début de traitement, âge du décès et durée de survie après début de traitement). Le nombre de données valides

(n actif) de chaque variable a été noté dans la partie résultats.

Dans un second temps, des statistiques analytiques ont été basées sur des tests d'association tels que le test Chi-deux ( $\chi^2$ ) qui mesure l'écart entre les fréquences observées et les fréquences théoriques. Nous avons utilisé ce test pour comparer les deux sexes. Nous avons utilisé également l'analyse de variance à un facteur (ANOVA), qui estime la variation intergroupe par rapport à la variation intragroupe (rapport F), pour savoir si l'âge du début de traitement, l'âge du décès et la durée de survie après traitement (variables dépendantes) sont en relation avec le sexe (variable indépendante) et si l'âge du début de traitement est en relation avec le type de cancer (variable indépendante).

Lorsque l'analyse des variances révèle des différences significatives, on procède à une comparaison multiple des moyennes par le test de DUNCUN. Ce teste reste fiable et permet de distinguer les différents groupes vis la normalité de la distribution et l'effet élevé de l'échantillon [Duncan, 1955].

D'autre part, le calcul du risque relatif (RR) pour chaque type de cancer vis-à-vis des autres nous a permis de déceler le degré d'association entre un type de cancer déterminé et l'évolution du patient vers le décès. Si la valeur 1 est incluse dans l'intervalle de confiance (IC) du RR on en déduit qu'il n'existe pas d'association statistiquement significative entre ces deux paramètres.

### Résultats

Parmi les 7023 cas de cancer recensés dans le centre Al Azhar sur la période 1994-2004, le cancer de l'enfant représente 1,7 % avec 121 cas.

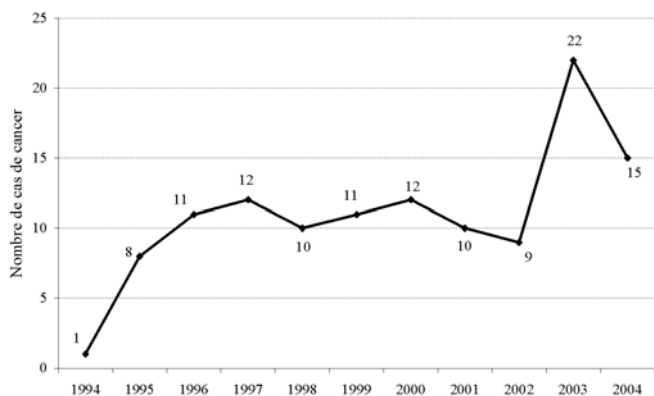
Parmi les cas du cancer de l'enfant, 73 (60,3% des cas) sont de sexe masculin et 48 (39,7% des cas) sont de sexe féminin avec un sex-ratio de 1,52 hautement significatif ( $\chi^2 = 158,8$  ;  $p < 0,001$ ) en faveur des enfants du sexe masculin. Le nombre de décès par cancer de l'enfant était de 15 dont 9 garçons (60% des décès suite à ce cancer) et 6 filles (40% des décès), le sex-ratio de mortalité par cancer de l'enfant étant de 1,5 en faveur des garçons, la différence n'est pas significative ( $\chi^2 = 2,6$  ;  $P > 0,05$ ).

#### Répartition annuelle

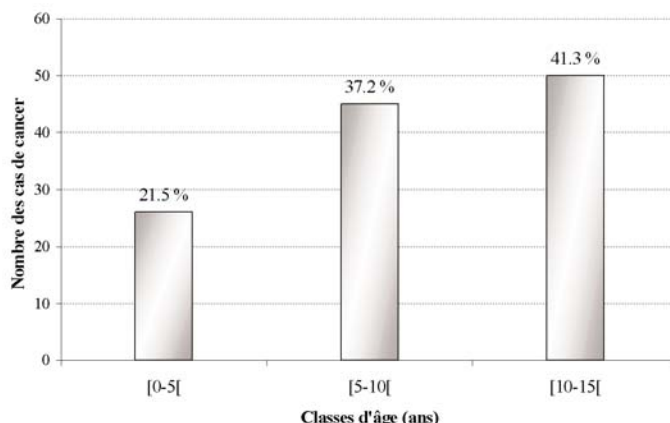
En ce qui concerne l'évolution annuelle du nombre de nouveaux cas de cancer de l'enfant traités dans le centre étudié depuis 1994 jusqu'à 2004, la figure 1 montre que ce nombre était faible en 1994, a augmenté en 1995 et s'est stabilisé entre 1995 et 2001 pour augmenter considérablement en 2002 et 2003 (de 9 cas à 22 cas).

#### Répartition selon les classes d'âge

La figure 2 montre la répartition des cancers de l'enfant en fonction des classes d'âge de cinq ans. On constate que la classe d'âge [10-15ans[ est la plus touchée par le cancer avec 50 cas (41,3% des cancers de l'enfant) suivie de la classe d'âge [5-10ans[ avec 45 cas (37,2% de ces cancers) et la classe d'âge [0-5ans[ avec 26 cas (21,5% des cas).



**Figure 1 : Répartition annuelle des cas de cancer de l'enfant retrouvés dans le centre Al Azhar pendant la période 1994-2004.**



**Figure 2 : Répartition des cas de cancer de l'enfant traités dans le centre Al Azhar pendant la période 1994-2004 selon les classes d'âge.**

*Répartition selon les types de cancer*

Le tableau 1 montre la répartition de la fréquence des cancers infantiles étudiés en fonction du type de cancer. Les cancers du système nerveux, avec 43 cas soit 35,5 % des cas, étaient en première position devant la maladie de Hodgkin avec 18 cas (14,9 %) et les leucémies avec 15 cas (12,4 %).

*Moyennes d'âge et de survie après début de traitement selon le sexe*

En ce qui concerne l'âge moyen au début du traitement chez les enfants atteints de cancer, on constate que celui-ci au niveau de l'échantillon étudié est de  $8,3 \pm 3,85$  ans, avec  $7,8 \pm 3,72$  ans pour le sexe masculin et  $9 \pm 3,98$  ans pour le sexe féminin. La dif-

férence entre les deux sexes n'est pas significative ( $F= 2,9 ; p=0,09$ ). En ce qui concerne l'âge moyen du décès chez les enfants cancéreux, il était de  $10,2 \pm 4,60$  ans pour les deux sexes, avec  $8,6 \pm 4,47$  ans chez les garçons et  $12,6 \pm 4,04$  ans chez les filles. La différence entre les deux sexes n'est pas significative ( $F=2,6 ; p=0,14$ ).

Par ailleurs, les résultats du calcul de la durée moyenne entre le début de traitement et la survenue du décès ont montré que cette durée était en moyenne de  $1,31 \pm 1,70$  ans avec  $1,5 \pm 2$  ans chez le sexe masculin et  $1,0 \pm 1,22$  ans pour le sexe féminin. La différence entre les garçons et les filles n'est pas significative ( $F=0,25 ; p=0,63$ ).

**Tableau 1 : Répartition des cancers de l'enfant retrouvés dans le centre Al Azhar pendant la période 1994-2004 selon le type de cancer.**

Types de cancer	Effectif	Pourcentage
Cancer du système nerveux	43	35,5
Lymphome de Hodgkin	18	14,9
Leucémie	15	12,4
Lymphome Malin Non Hodgkinien (L.M.N.H)	11	9,1
Cancer du squelette	9	7,4
cancer du rein	7	5,8
cancer du cavum	5	4,1
cancer des parties molles	5	4,1
cancer O.R.L	2	1,7
cancer du sein	2	1,7
cancer colorectal	1	0,8
cancer gastrique	1	0,8
cancer du testicule	1	0,8
Thymome	1	0,8
Total	121	100,0

### Moyennes d'âge selon les types de cancer

Au niveau de l'échantillon, les moyennes d'âge au début de traitement pour chaque type de cancer sont représentées dans le tableau 2. On constate qu'il y a une différence significative entre ces moyennes d'âge ( $F=6,01$  ;  $p<0,001$ ). En effet, l'âge moyen des enfants atteints par le cancer du rein est de  $5,3 \pm 2,06$  ans, tandis que celui des enfants atteints du cancer du squelette est de  $12,1 \pm 2,42$  ans. Entre ces deux âges, les enfants sont touchés par les autres types de cancer.

L'analyse de variance de l'âge du début de traitement en fonction des types de cancer a révélé une différence hautement significative entre les moyennes d'âge ( $F=6,01$  ;  $p<0,001$ ). Ceci nous a mené à réaliser une comparaison multiple des moyennes qui a mis en évidence trois groupes de types de cancer statistiquement différents en terme d'âge des patients (Figure 3).

Les types de cancer appartenant au même groupe (regroupés par une accolade dans la figure 3) touchent des patients dont l'âge ne présente pas de différence significative. Cependant, il faut noter l'existence de trois groupes intermédiaires (les colonnes verticales dans la figure 3) formés par les chevauchements des autres groupes.

Risques de décès et survie moyennes après début de traitement selon les types de cancer

L'étude des risques relatifs de décès pour chaque type de cancer par rapport aux autres a montré que ces risques ne sont pas significatifs (Tableau 3). Cela implique qu'il n'existe aucune association entre l'évolution vers le décès et les types de cancer. De même, l'analyse de variance de la survie moyenne après début de traitement n'a pas révélé de différence significative ( $F=0,98$  ;  $p=0,44$ ) ce qui laisse déduire que les enfants sujets de l'étude réagissent aux différents types de cancer de manière identique (Tableau 3).

### Discussion

La présente étude nous a permis de décrire le profil épidémiologique des cancers de l'enfant au niveau du centre d'oncologie sujet de l'étude et de mettre en évidence le risque et la gravité d'une telle pathologie.

Les données que nous rapportons peuvent ne pas refléter la situation dans la population générale, mais vu que le centre étudié faisait partie des cinq seuls centres de traitement du cancer au Maroc, tous secteurs confondus (public et privé), pendant la période d'étude, ces résultats sont d'une grande valeur et nous donnent une idée suffisamment précise sur le profil épidémiologique du cancer de l'enfant au Maroc.

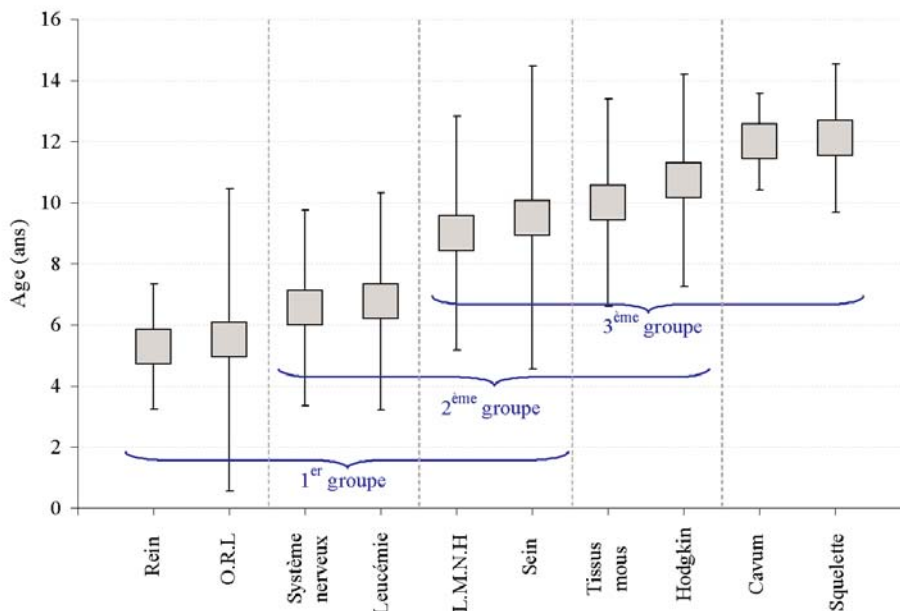
L'incidence annuelle des cancers de l'enfant au niveau de l'échantillon étudié a connu une augmentation considérable entre 1994 et 1995 due principalement au fait que le centre Al Azhar n'est devenu fonctionnel qu'en Juillet 1994 ce qui fait que les recrutements étaient faibles pendant cette année. En revanche, l'augmentation du nombre de nouveaux cas pendant l'année 2002 est vraisemblablement due à l'élargissement du centre suite à la mise en place d'une annexe en 2001.

Par ailleurs, la présente étude a montré que le cancer touche préférentiellement les enfants de sexe masculin. Ce résultat a été obtenu par des études en France où le sex-ratio était de 1,2 en faveur des garçons [Dulouist et al., 2007 ; Désandes et al., 2004]. La répartition des cancers de l'enfant par tranches d'âge a montré que la classe d'âge 10-14 ans est prépondérante avec 41.3 %, ce qui correspond aux données concernant cette répartition obtenues par des études en France où la classe 0-4 ans était la plus touchée avec 45.5 % [Désandes et al., 2004].

En outre, les cancers du système nerveux sont les plus fréquents au niveau de l'échantillon, suivis des lymphomes (L.M.N.H et lymphome de Hodgkin) et des leucémies. Ce sont les trois premiers cancers en France où les leucémies et les lymphomes sont

**Tableau 2 : Tableau représentant l'âge du début de traitement pour chaque type de cancer chez les enfants traités d'un cancer dans le centre Al Azhar pendant la période 1994-2004.**

Type de cancer	Age (ans)		
	Moyenne	Minimum	Maximum
Cancer du rein	$5,3 \pm 2,06$	3	8
Cancer O.R.L	$5,5 \pm 4,95$	2	9
Cancer du système nerveux	$6,6 \pm 3,20$	1	14
Leucémie	$6,8 \pm 3,55$	2	14
L.M.N.H	$9,0 \pm 3,82$	3	14
Cancer du sein	$9,5 \pm 4,95$	6	13
Cancer des tissus	$10,0 \pm 3,39$	6	14
Lymphome de Hodgkin	$10,8 \pm 3,46$	5	14
Cancer du cavum	$12,0 \pm 1,58$	10	14
Cancer du squelette	$12,1 \pm 2,42$	7	14



**Figure 3 : Répartition des moyennes d'âge selon les types de cancer chez les enfants traités dans le centre Al Azhar pendant la période 1994-2004.**

en première position avec 42.6 %, suivis des tumeurs du système nerveux avec 21.8 %, en Europe où les cancers les plus fréquents chez l'enfant sont les leucémies, les cancers du système nerveux et les lymphomes [Steliarova-Foucher et al., 2004] et à l'échelle mondiale où les premiers cancers sont respectivement les leucémies [Stewart et Kleihues, 2003], les cancers du système nerveux [Lantos et al., 2002] et les lymphomes [Stewart et Kleihues, 2003].

D'autre part, les garçons et les filles concernés par l'étude sont touchés par le cancer au même âge et en meurent au même âge également. Aussi, il n'y a pas de différence entre eux en terme de

survie après début de traitement ( $p > 0,05$ ). L'étude a également montré que l'âge des patients diffère selon le type de cancer ce qui implique que le type de cancer au niveau de notre échantillon dépend de l'âge des patients. En effet, les résultats obtenus par la comparaison des moyennes d'âge en fonction des types de cancer nous ont permis de déduire de manière générale que le cancer du rein et les cancers ORL affectent préférentiellement les sujets les plus jeunes alors que les cancers du squelette et du cavum touchent préférentiellement les sujets les plus âgés.

En revanche, les résultats de comparaison des risques relatifs et des survies moyennes en fonction des types de cancer a montré

**Tableau 3 : Risques relatifs de décès et survie moyenne après début de traitement pour chaque type de cancer chez les enfants traités d'un cancer dans le centre Al Azhar pendant la période 1994-2004.**

Types de cancer	Survie moyenne (ans)	RR	Intervalle de confiance (95%)		Signification
			Inférieur	Supérieur	
Cancer du squelette	0,7 ± 1,16	4,17	0,92	18,86	0,08
L.M.N.H	0,3 ± 0,58	3,06	0,71	13,13	0,14
Cancer du système nerveux	2,0 ± 2,35	1,70	0,57	5,07	0,25
Leucémie	-	1,16	1,08	1,26	0,12
Cancer du rein	-	1,07	1,02	1,13	0,39
Cancer du cavum	-	1,05	1,01	1,09	0,51
Cancer des tissus mous	-	1,05	1,01	1,09	0,51
Cancer O.R.L.	-	1,02	0,99	1,05	0,77
Cancer du sein	-	1,02	0,99	1,05	0,77
Lymphome de Hodgkin	3,0 (1 seul décès)	0,37	0,05	3,04	0,30

que l'évolution vers le décès ne dépend pas du type de cancer ce qui laisse penser que les enfants au niveau de la présente étude réagissent aux différents types de cancer de manière identique ( $p > 0,05$ ).

### Conclusion

Vue l'inexistence de registres de cancer au Maroc et en l'absence d'études épidémiologiques s'intéressant à la problématique du cancer chez les enfants dans notre pays, il s'agit dans cette étude d'une première caractérisation de ces cancers qui a pu mettre en évidence l'influence du sexe, de l'âge et du type de cancer sur la survenue et l'évolution de cette pathologie. Toutefois, la constitution de registres régionaux, puis d'un registre national des cancers de l'enfant au Maroc demeure une nécessité pressante pour une meilleure compréhension de cette problématique et pour la recherche de facteurs de risques, notamment les facteurs environnementaux et génétiques, dans le but d'orienter la politique de santé au Maroc vers des stratégies de lutte adéquates.

### Références

- Bunin GR, Feuer EJ, Witman PA, Meadows AT (1996) Increasing incidence of childhood cancer: report of 20 years experience from the greater Delaware Valley Pediatric Tumor Registry. *Paediatr Perinat Epidemiol* 10:319–38.
- Dalmaso P, Pastore G, Zuccolo L (2005) 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* 90:1197–204.
- Désandes E, Clavel J, Berger C, Bernard JL, Blouin P, De Lumley L (2004) Cancer incidence among children in France, 1990–1999. *Pediatr Blood Cancer* 43:749–57.
- Draper GJ, Kroll ME, Stiller CA (1994) Childhood cancer. *Cancer Surv* 19–20:493–517.
- Dreifaldt AC, Carlberg M, Hardell L (2004) Increasing incidence rates of childhood malignant diseases in Sweden during the period 1960–1998. *Eur J Cancer* 40:1351–60.
- Dulioust J, Pépin P, Grémy I (2007) *Epidémiologie des cancers chez l'enfant de moins de 15 ans en Ile-de-France*. Observatoire régional de santé d'Ile-de-France: site web: [www.ors-idf.org](http://www.ors-idf.org)
- Duncan, D. B. (1955). Multiple range and multiple F tests, *Biometrics*, 11:1-42.
- Feltbower RG, Moorman AV, Dovey G, Kinsey SE, McKinney PA (2001) Incidence of childhood acute lymphoblastic leukaemia in Yorkshire, UK. *Lancet* 358:385–7.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM (2004) *GLOBOCAN 2002 : Cancer Incidence, mortality and Prevalence Worldwide*. IARC Cancer Base No. 5 Version 2.0. Lyon, France. IARC Press 2004.
- Honjo S, Doran HE, Stiller CA (2003) Neuroblastoma trends in Osaka, Japan and Great Britain, 1970–94, in relation to screening. *Int J Cancer* 103:538–43.
- McNally RJO, Kelsey AM, Cairns DP, Taylor GM, Eden OB, Birch JM (2001). Temporal increases in the incidence of childhood solid tumors seen in Northwest England (1954–1998) are likely to be real. *Cancer* 92:1967–76.
- Lantos PL, Louis DN, Rosenblum MK, Kleihues P (2002) *Tumours of the nervous system*. In: Graham DI, Lantos PL eds, *Greenfield's Neuropathology, Seventh Edition*, London, Arnold.
- Reedijk A, Janssen-Heijnen M, Louwman M, Snepvangers Y, Hofhuis W, Coebergh JW (2005) Increasing incidence and improved survival of cancer in children and young adults in Southern Netherlands, 1973–1999. *Eur J Cancer* 41:760–9.
- Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, editors (2004) *SEER cancer statistics review, 1975–2001*. National Cancer Institute, Bethesda, MD. Available from: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2001](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2001).
- Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch, Franco Berrino P, Coebergh J W, Lacour B, Parkin M (2004) 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* 364: 2097–105.
- Stewart B W and Kleihues P (Eds) *World Cancer Report*. IARC Press. Lyon 2003. p182.